



# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 1 (66), 2015

## Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал  
Періодичність видання – 4 рази на рік  
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –  
Харківський національний  
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу ЗМІ  
КВ № 16434-4905ПР від 21.01.10  
Журнал віднесено до наукових фахових  
видань України в галузі медичних наук  
(додаток до постанови президії ВАК України  
від 26.05.10 № 1-05/4)

Редактор *В.М. Ходоревська*  
Комп'ютерне верстання *Н.І. Дубська*

**Адреса редакції та видавця:**  
61022, Харків, просп. Леніна, 4  
Тел. (057) 707-73-00  
*e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru*

Свідоцтво про внесення до Державного  
реєстру суб'єктів видавничої справи  
ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

Номер рекомендовано до друку  
Вченою радою ХНМУ  
(протокол № 2 від 19.02.15)

Підписано до друку 20.02.15  
Ум. друк. арк. 12,5  
Обл.-вид. арк. 15,25  
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.  
Тираж 500 пр. Зам. № 15-3280

Надруковано у редакційно-видавничому  
відділі ХНМУ

© Експериментальна і клінічна  
медицина, 2015

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора  
*В.В. М'ясоєдов*

Заступники головного редактора:  
*В.А. Капустник, О.М. Ковальова, В.О. Сипливиї*

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

## Редакційна колегія

*В.І. Жуков, Г.М. Кожина, В.М. Козько,  
В.О. Коробчанський, І.А. Криворучко,  
В.А. Огнєв, Ю.С. Паращук, Є.М. Рябоконь,  
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан, Т.В. Фролова*

## Редакційна рада

*Н.М. Андон'єва (Харків) О.Я. Бабак (Харків),  
П.А. Бездітко (Харків), О.М. Біловол (Харків),  
В.В. Бойко (Харків), Дженс П. Бонд (Копенгаген, Данія),  
Ірина Бьоккельман (Німеччина),  
В.О. Вишневський (Москва, РФ), П.В. Волошин (Харків),  
О.Я. Гречаніна (Харків), І.Я. Григорова (Харків),  
Ю.В. Думанський (Донецьк–Красний Лиман)  
Д.І. Заболотний (Харків), Н.І. Жернакова (Белгород, РФ),  
В.М. Козакова (Донецьк), М.О. Колесник (Київ)  
М.О. Корж (Харків), І.Ф. Костюк (Харків),  
В.В. Лазоришинець (Київ), В.І. Лупальцов (Харків),  
В.Д. Марковський (Харків), С.Ю. Масловський (Харків),  
В.В. Мінухін (Харків), М.І. Пилипенко (Харків),  
Г.П. Рузін (Харків), А.М. Сердюк (Київ)  
Даніела Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)  
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Фещенко (Київ)*

Харків • ХНМУ • 2015

## ЗМІСТ / CONTENT

### ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

### THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

*А.Ю. Волянський, О.А. Романова, Н.І. Ігумнова, Т.А. Сидоренко, В.І. Юхименко, К.С. Конорева, С.Д. Перемот, М.В. Смілянська, М.С. Погоріла, Н.В. Кашпур.*  
Зміни клітинного імунітету дітей молодшого віку з хронічною персистуючою герпесвірусною інфекцією

*A.Yu. Volyanskiy, E.A. Romanova, N.I. Igumnova, T.A. Sidorenko, V.I. Yukhimenko, K.S. Konoreva, S.D. Peremot, M.V. Smilyanska, M.S. Pogorelaya, N.V. Kashpur.*  
*Shifts cellular immunity in young children with chronic persistent herpes virus infection*

*С.І. Іващук.* Зміни мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів за умови експериментального гострого набрякового панкреатиту

*S.I. Ivashchuk.* *Changes of mucosa nearepithelium biofilm microbiota of the white rats colon in the edematous experimental acute pancreatitis*

*Т.І. Коваленко.* Формирование гуморального ответа после действия антигенов *P. aeruginosa* и *E. coli* у экспериментальных животных разного возраста

*T.I. Kovalenko.* *Formation of the humoral response after the action of P. aeruginosa and E. coli antigens in experimental animals of different ages*

*С.І. Крижна, М.Є. Березнякова, О.М. Литвинова, Л.В. Карабут, О.Д. Жемела.*  
Приспосувально-компенсаторна реакція мікроциркуляторного русла легенів при експериментальній пневмонії

*S.I. Kryzhna, M.E. Bereznyakova, O.N. Litvinova, L.V. Karabut, O.D. Zhemela.*  
*Adaptive compensatory reactions microcirculation of lungs due to experimental pneumonia*

*Л.М. Марченко, Т.П. Говоруха, І.І. Кондаков, М.В. Рєпін, Т.М. Юрченко, В.І. Строна, О.Ф. Брусенцов.* Вплив кріоекстракту плаценти на ультраструктуру нирок при експериментальній нирковій недостатності

*L.N. Marchenko, T.P. Govorukha, I.I. Kondakov, N.V. Repin, T.N. Yurchenko, V.I. Strona, A.F. Brusentsov.* *Effect of placenta cryoextract on ultrastructure of kidneys in experimental renal insufficiency*

*О.Г. Матрошилін, В.М. Філь, С.В. Пецюх.*  
Застосування гіпербаричної оксигенації в комплексній санаторно-курортній реабілітації хворих на хронічний гепатит

*O.G. Matroshylin, V.M. Fil, S.V. Petsiukh.*  
*Hyperbaric oxygenation in complex sanatorium resort rehabilitation patients with chronic hepatitis*

- В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.М. Замазій, С.О. Самусенко, Н.Д. Немчинович, І.Б. Шibaєва, Р.В. Паніч.** Мікробіоценоз носоглотки при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів і оцінка протимікробної активності антибіотиків, антисептиків та ефірної олії чайного дерева 42
- В.В. Minukhin, N.I. Kovalenko, V.L. Tkachenko, T.M. Zamazij, S.A. Samusenko, N.D. Nemchinovich, I.B. Shibaeva, R.V. Panich.** Microbiocenosis of nasopharynx with acute infections of upper respiratory tract and evaluation of antimicrobial activity of antibiotics, antiseptics and tea tree essential oil
- С.А. Наконечна, М.М. Гончаренко, Т.М. Алексєєва, Г.О. Лиманська.** Експериментальне вивчення жарознижувальної дії композиції парацетамолу з кофеїном 47
- С.А. Nakonechnaya, M.N. Goncharenko, T.M. Aleksiyova, A.A. Limanskaya.** Experimental investigation of antipyretic effect of compositions of paracetamol with caffeine
- В.І. Савенков, І.В. Сорокіна, М.С. Мирошніченко.** Морфологічні особливості тканин нирки та мисково-сечовідного сегмента у оперованих хворих на гідронефроз з урахуванням етіології та перебігу захворювання 50
- В.І. Savenkov, I.V. Sorokina, M.S. Myroshnychenko.** Morphological features the tissue of kidney and ureteropelvic segment in operated patients with hydronephrosis considering the etiology and course of disease
- В.А. Туманский, М.Д. Зубко.** Иммуногистохимическая характеристика пролиферативной активности и апоптоза клеток в холангиоцеллюлярном раке печени 58
- В.А. Tumanskiy, M.D. Zubko.** Immunohistochemical characteristic of proliferative activity and apoptosis in cholangiocellular liver cancer
- Т.А. Чумаченко, І.І. Несвижская, С.Ю. Пивненко, Т.В. Шепилова, Т.Н. Горленко.** Резистентність к бета-лактамам антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов, выделенных в хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений Харьковской области 63
- Т.А. Chumachenko, I.I. Nesvyzhskaya, S.Yu. Pivnenko, T.V. Shepilova, T.N. Gorlenko.** Antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated from patients at surgical units of hospitals in Kharkiv region
- Є.А. Штанюк, В.В. Мінухін, М.О. Ляпунов, О.П. Безугла, О.В. Пуртов.** Сучасні проблеми та перспективи профілактики і лікування інфекційних ранових ускладнень (огляд літератури) 68
- Є.А. Shtanyuk, V.V. Minukhin, N.A. Lyapunov, E.P. Bezuglaya, A.V. Purtov.** Modern problems and prospects for prevention and treatment of infectious wound complications (review of literature)

## ТЕРАПІЯ

- О.С. Бильченко, В.А. Савоськина, Т.Ю. Химич.** Саркоидоз органов грудной клетки в сочетании с поражением кожи 74
- О.С. Bilchenko, O.V. Savoskina, T.Yu. Khimich.** Chest sarcoidosis in combination with skin lesions
- С.Н.Коваль, И.А. Снегурская, В.В. Божко, М.Ю. Пенькова.** Особенности патогенетических механизмов развития и прогрессирования стабильной стенокардии напряжения у больных артериальной гипертензией 78
- С.Н. Koval, I.A. Snegurskaya, V.V. Bozhko, M.Yu. Penkova.** Features pathogenetic mechanisms of arterial hypertension and stable angina pectoris development and progression

- С.М. Коваль, Т.Г. Старченко, Д.К. Мило-славський, К.О. Юшко, І.В. Шуть, О.М. Щенявська.** Клініко-гемодинамічні і метаболічні особливості перебігу гіпертонічної хвороби на тлі цукрового діабету 2-го типу та раціональні підходи до комбінованої терапії пацієнтів 86
- І.І. Топчий, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчинська, В.П. Денисенко, М.М. Дунаєвська.** Вміст моноцитарного хемоатрактантного протеїну в периферичній крові хворих на хронічний гломерулонефрит і ішемічну хворобу серця 93
- Т.Ю. Химич, А.В. Аркатов, Т.І. Ермоленко.** Применение индукторов эндогенного интерферона при синдроме хронической усталости, обусловленном урогенитальной инфекцией 97
- Н.О. Шушляпина, О.Г. Аврунин.** Исследование конфигурации носовых ходов по данным компьютерной томографии 106
- S.N. Koval, T.G. Starchenko, D.K. Miloslavsky, K.A. Yushko, I.V. Shut, E.N. Schenyavska.** Clinical, haemodynamic and metabolic features of hypertension with the type 2 diabetes and rational approach to combination therapy of these patients 86
- I.I. Topchiy, P.S. Semenovikh, V.Yu. Galchinskaya, V.P. Denisenko, M.M. Dunajevska.** Monocyte chemoattractant protein level in patients with chronic glomerulonephritis and coronary heart disease 93
- T.Yu. Khimich, A.V. Arkatov, T.I. Yermolenko.** Using of inducers of endogenic interferon in chronic fatigue syndrome caused by urogenital infection 97
- N.O. Shuslyapina, O.G. Avrunin.** Study of nasal airways configuration from computer tomography dataset 106

## ПЕДІАТРІЯ

- О.Л. Логвінова.** Особливості кислотно-лужного, електролітного станів крові та газообміну дітей з бронхолегеневою дисплазією 111
- Г.С. Сенаторова, І.В. Сорокіна, О.М. Ольховська, Є.С. Ольховський.** Стан слизової оболонки гортані у дітей раннього віку з бронхолегеневою дисплазією 116
- В.Г. Чернуский.** Роль алергических и псевдоаллергических механизмов в патогенезе бронхиальной астмы у детей 120
- O.L. Logvinova.** Features acid-base, electrolyte and gas exchange of blood children bronchopulmonary dysplasia 111
- G.S. Senatorova, I.V. Sorokina, O.M. Olkhovska, E.S. Olkhovskiy.** State of larynx mucosa in early aged children with bronchopulmonary dysplasia 116
- V.G. Chernusky.** The role of allergic and pseudoallergic mechanisms in the pathogenesis of bronchial asthma in children 120

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

- Н.П. Волошина, В.В. Сухоруков, А.М. Титкова, Л.П. Терещенко, Л.П. Забродіна.** Изменение экскреции мелатонина сульфата в зависимости от данных полисомнографических показателей у больных рассеянным склерозом 125
- N.P. Voloshina, V.V. Sukhorukov, A.M. Titkova, L.P. Tereshenko, L.P. Zabrodina.** Melatonin sulfate excretion changes depending on the polysomnographic parameters in patients with multiple sclerosis 125

## PEDIATRICS

## NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

**О.Є. Кутіков.** Антропологічний чинник у формуванні невротичних розладів: постановка проблеми та дослідження популяції Харківського регіону

**O.Ye. Kutikov.** Anthropological factor in formation of neurotic disorders: posing the problem and investigations of the population of Kharkiv region 130

**И.С. Петухова.** Вегетативные пароксизмы в виде панических атак у больных эпилепсией и их медикаментозная коррекция

**I.S. Petukhova.** Vegetative paroxysm as panic attacks for patients by epilepsy and their medicamentous correction 140

### АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

### OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

**Т.О. Лоскутова.** Визначення ризику розвитку преєклампсії, зумовленої тромбофілією

**T.O. Loskutova.** Determination risk of developing preeclampsia caused by thrombophilia 143

**М.В. Макаренко.** Материнские наследственные тромбофилии в развитии различных форм синдрома задержки роста плода

**M.V. Makarenko.** Maternal inherited thrombophilias in development of different forms of syndrome growth inhibition of fetus 148

### ХІРУРГІЯ

### SURGERY

**В.В. Бойко, С.О. Савві, А.Ю. Бодрова, В.В. Жидецький, Є.А. Новіков, В.В. В'юн.** Двоетапна хірургічна тактика при комбінованих післяопікових рубцевих стриктурах стравоходу та шлунка

**V.V. Boyko, S.O. Savvi, A.Yu. Bodrova, V.V. Zhidetsky, E.A. Novikov, V.V. V'yun.** Twostep surgical treatment of combined postburn strictures of esophagus and stomach 153

### ОНКОЛОГІЯ

### ONCOLOGY

**Н.Є. Прохач, О.А. Міхановський, П.П. Сорочан, І.А. Громакова, О.В. Слободянюк.** Психосоматичні порушення у хворих на рак яєчників на етапах протипухлинного лікування

**N.E. Prokhach, A.A. Mikhanovsky, P.P. Sorochan, I.A. Gromakova, O.V. Slobodyanyuk.** Psychosomatic disorders in the patients with ovarian cancer at the stages of antitumor treatment 157

**А.В. Цыганков.** Эффективность метода селективной трансназальной трансфеноидальной криодеструкции аденогипофиза у больных с III–IV стадией онкопроцесса

**A.V. Tsygankov.** Efficiency method of selective transnasal transsphenoidal cryodestruction of adenohypophysis in patients with stage III–IV oncological diseases 162

### ОРТОПЕДІЯ

### ORTOPEDICS

**О.В. Рябов.** Прогнозирование возможности развития и совершенствование диагностики угрожающих состояний после поясничной микродискэктомии

**O.V. Ryabov.** Prediction opportunities to develop and improve the diagnosis of threatening condition after lumbar microdiscectomy 167

### ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

### OPHTHALMOLOGY

**О.А. Тарануха.** Нарушения цветовосприятия. (Обзор)

**O.A. Taranukha.** Disorders of colour perception. (Review) 174

**СТОМАТОЛОГІЯ**

**Т.М. Волосовець, О.М. Дорошенко.** Оцінка стану клітинної ланки імунітету у дорослих осіб із катаральним гінгівітом, генералізованим пародонтитом початкового та I ступеня, асоційованими із персистенуючою герпесвірусною інфекцією 178

**Ш.Д. Таравнех.** Механізми формування емоційних розладів у хворих із запальними захворюваннями м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки 183

**СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА**

**О.А. Шевченко, С.Б. Дорогань.** Особливості сприйняття медико-екологічних ризиків мешканцями Кіровограда 188

**А.Ф. Шипко.** Проблемные вопросы ресурсного обеспечения областной детской клинической больницы и пути совершенствования медицинской помощи детям 196

**ЮВІЛЕЇ**

**Ж.Н. Перцева, В.Д. Марковский, И.В. Сорокина, О.А. Омельченко, М.С. Мирошниченко, О.Н. Плитень, Д.Н. Шиян.** Профессор Д.Ф. Лямбль – основатель кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета 201

**STOMATOLOGY**

**T.M. Volosovets, O.M. Doroshenko.** Evaluation of cellular immunity in adults from catarrhal gingivitis, generalized periodontitis start and I degree, which associated with persistent herpes viral infections 178

**Sh.D. Tarawneh.** Features formation of emotional disorders in patients with inflammatory diseases of the soft tissues of the maxillofacial region 183

**SOCIAL MEDICINE**

**O.A. Shevchenko, S.B. Dorogan.** Features perception of medical and ecological risks perception by the population of Kirovohrad 188

**A.F. Shipko.** Issues recourse maintenance of regional children's hospital and ways of improving health care for children 196

**ANNIVERSARY**

**Zh.N. Pertseva, V.D. Markovsky, I.V. Sorokina, O.A. Omelchenko, M.S. Myroshnychenko, O.N. Pliten, D.N. Shiyan.** Professor D.F. Lambl is the founder of pathological anatomy department of Kharkiv national medical university 201

**ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА**

УДК 616.921.5:615.371:615.076(047.31)

*А.Ю. Волянський, О.А. Романова, Н.І. Ізумнова, Т.А. Сидоренко,  
В.І. Юхименко, К.С. Конорева, С.Д. Перемот, М.В. Смілянська,  
М.С. Погоріла, Н.В. Кашпур*

*ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова  
НАМН України», м. Харків*

**ЗМІНИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ  
З ХРОНІЧНОЮ ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

Досліджено основні параметри клітинного імунітету і лейкоцитарного складу периферичної крові дітей віком 3–5 років, які страждають хронічною герпесвірусною інфекцією, викликаною вірусами герпесу I–VI типів. Найбільш значні зміни в кількісному складі лейкоцитів і лімфоїдних субпопуляцій спостерігаються в групах пацієнтів з персистенцією трьох і більше типів вірусів герпесу в лейкоцитах. Найбільш численними порушеннями характеризується клітинний імунітет дітей молодшого віку з хронічною герпесвірусною інфекцією. Незалежно від вірусного навантаження у всіх хворих дітей молодшого віку спостерігається багаторазове зростання числа Т-активованих лімфоцитів (CD25<sup>+</sup>) на тлі значного зменшення Т-лімфоцитів з маркером апоптозу (CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>). При цьому більш швидка та повна нормалізація спостерігається у пацієнтів, інфікованих одним – двома вірусами герпесу.

**Ключові слова:** клітинний імунітет, хронічна герпесвірусна інфекція, діти молодшого віку, субпопуляції лімфоцитів.

В сучасних умовах проблема герпесвірусних інфекцій є однією з найактуальніших в педіатрії, що в першу чергу зумовлено широкою циркуляцією збудників герпесу серед населення [1]. Останніми роками відзначається зростання частоти персистуючих інфекційних захворювань серед дітей, у тому числі з латентним перебігом. Такі захворювання важко розпізнати, бо прояви їх є різноманітними, протікають вони найчастіше у вигляді субклінічних і апаарантних форм [2]. В літературі існують лише окремі роботи вітчизняних і зарубіжних вчених, що присвячені опису нечисленних груп хворих з хронічною герпесвірусною інфекцією. У той же час питання щодо клінічних проявів хронічної герпесної інфекції у дітей є дискусійним [3, 4].

Відомо, що персистенція інфекції призводить до виникнення імунної недостатності, яка є тим патогенетичним фоном, на якому формується контингент дітей, що часто і тривало хворіють [5, 6]. Багато аспектів формування та розвитку імунної відповіді при хронічній гер-

песвірусній інфекції залишаються невідомими. Одним із них є розвиток імуносупресії, що зумовлена недостатністю різних ланок імунітету та їх нездатністю запобігати реактивації вірусу і пригнічувати його реплікацію в клітинах імунної системи [5].

Встановлення особливостей імунопатогенезу хронічної герпесвірусної інфекції у дітей дозволить розкрити тонкі механізми формування імунологічної недостатності, розробити диференційовані схеми терапії даної патології. Тому метою даного дослідження було вивчення стану клітинного імунітету дітей віком 3–5 років з хронічним перебігом герпесвірусної інфекції, що викликана вірусами герпесу I–VI типів, у залежності від їх кількісного навантаження.

**Матеріал і методи.** Проведено імунологічне обстеження 37 дітей, інфікованих вірусами герпесу I–VI типів віком 3–5 років, які консультувалися у дитячому медичному центрі «Your Baby» протягом 2013 р. Першу групу склали 11 дітей, у лейкоцитах яких було

© А.Ю. Волянський, О.А. Романова, Н.І. Ізумнова та ін., 2015

виявлено один та два типи герпесвірусів; 2-гу – 14 дітей, у лейкоцитах яких було виявлено три та більше типів герпесвірусів. Контрольну групу склали 12 здорових дітей відповідного віку. Об'єктом дослідження була периферична кров дітей. Дослідження було одноцентровим, подвійним сліпим та проспективним.

Типи герпесвірусів, що персистують у лейкоцитах, було досліджено в реакції імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл для виявлення цитоплазматичних антигенів. Застосовували антитіла проти вірусів герпесу I–VI типів, що були мічені флуоресцеїном. Лімфоцити для дослідження отримували з периферичної крові, використовуючи градієнт щільності фікол-верографіну 1,078 г/мл. Популяційний і субпопуляційний вміст лімфоцитів периферичної крові визначали за допомогою діагностикума еритроцитарного для виявлення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів людини наступних імунофенотипів: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD21<sup>+</sup>, CD HLA-DR виробництва фірми «Гранум», Харків.

Кількість активованих лімфоцитів фенотипу CD25<sup>+</sup> і лімфоцитів з маркером апоптозу CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> разом із загальною кількістю Т-лімфоцитів CD3<sup>+</sup> визначали за допомогою проточної цитофлюориметрії на приладі FACS Calibur (BD, США) з відповідним програмним забезпеченням. Абсолютну кількість різних типів каріоцитів у лейкограмі підраховували морфологічно, враховуючи не менше 200 клітин у препараті, забарвленому за Романовським–Гімзою.

Спонтанну і фітогемаглютинін-індуковану бласттрансформацію лімфоцитів вивчали у культурі клітин *in vitro* в реакції бласттрансформації лімфоцитів [9]. Інтенсивність проліферації клітин оцінювали морфологічно за відносним вмістом бластних форм лімфоцитів, враховуючи не менше 200 клітин на препарат.

Отримані дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента. Розбіжності вважали достовірними за умови  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Дослідження показало зниження загальної кількості лейкоцитів периферичної крові удітей 1-ї групи, що має достовірне відхилення від контролю (табл. 1).

Аналіз вмісту окремих складових лейкоцитарної сукупності показав, що подібне змен-

шення забезпечують лімфоїдні та моноцитарні клітини. Особливістю периферичної крові хворих дітей 1-ї групи (ураження одним–двома герпесвірусами) є значне (у 3,2 раза) зростання відсотка еозинофільних лейкоцитів, а також їх абсолютного числа. Щодо хворих дітей 2-ї групи (три та більше типів вірусів), складові їх периферичної крові виявилися зміненими дещо глибше, ніж у дітей 1-ї групи (табл. 1). Так, незважаючи на загальну кількість лейкоцитів, що не має достовірних відмінностей від норми, абсолютна чисельність лімфоцитів і моноцитів має тенденцію до ще більшого спаду, ніж у дітей з малочисельним герпесвірусним ураженням клітин крові, а рівень еозинофілів як у відсотковому, так і в абсолютному значенні достовірно перевищує такий у хворих 1-ї групи. Відмітною рисою лейкоцитарного складу хворих дітей 2-ї групи є також вірогідне зростання питомої ваги гранулоцитарних клітин порівняно з аналогічним показником контрольної групи і абсолютного значення порівняно з таким хворих 1-ї групи. Це, скоріше за все, може бути обумовлено реакцією на супутнє бактеріальне інфікування, що часто спостерігається у дітей з хронічною формою герпесвірусної інфекції.

Суттєве зниження кількості моноцитів і лімфоцитів периферичної крові в обох групах дітей молодшого віку, хворих на хронічні герпесвірусні інфекції, є показником низької адаптаційної можливості імунної системи, не здатної до адекватного реагування на вірусний інфект. Дані клітини є основними продуцентами інтерферонів – цитокінів з прямим протівірусним впливом, які забезпечують як першу лінію захисту, так і подальший імунний процес знешкодження вірусного агента, і їх недостатність може сприяти персистенції вірусів герпесу в організмі [7]. Окрім того, недостатність моноцитарних клітин обмежує і макрофагальну популяцію, що сприяє елімінації вірусу, попередниками якої вони виступають.

Зниження абсолютної, а в 2-й групі і відносної кількості загальної популяції лімфоїдних клітин у дітей 3–5 років, хворих на хронічну герпесвірусну інфекцію, негативно впливає на клітинний протівірусний захист. Незважаючи на відсутність вірогідної відмінності між питомою вагою Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) дітей контрольної групи та хворих 1-ї групи, їх кількість у цій групі була достовірно меншою ( $p < 0,05$ )



Таблиця 1. Показники клітинного імунітету дітей віком 3–5 років, хворих на хронічну герпесвірусну інфекцію, з різним ступенем вірусного навантаження лейкоцитів ( $M \pm m$ )

Клітини крові та субпопуляції лімфоцитів	Групи дітей		
	контроль (n=12)	1-ша (n=11)	2-га (n=14)
Лейкоцити абс., $\times 10^9/\text{л}$	9,0 $\pm$ 0,8	7,4 $\pm$ 0,6*	8,1 $\pm$ 0,8
Лімфоцити відн., %	48,0 $\pm$ 5,3	46,2 $\pm$ 4,8	35,0 $\pm$ 4,1*
абс., $\times 10^9/\text{л}$	4,3 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,4*	2,8 $\pm$ 0,3*
Моноцити відн., %	9,5 $\pm$ 1,0	7,2 $\pm$ 0,08*	5,6 $\pm$ 0,04* <sup>#</sup>
абс., $\times 10^9/\text{л}$	0,85 $\pm$ 0,07	0,53 $\pm$ 0,06*	0,45 $\pm$ 0,02*
Нейтрофільні гранулоцити відн., %	41,0 $\pm$ 4,2	41,8 $\pm$ 3,8	51,6 $\pm$ 4,8*
абс., $\times 10^9/\text{л}$	3,7 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,3 <sup>#</sup>
Еозинофільні гранулоцити відн., %	1,5 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,4*	6,8 $\pm$ 0,5* <sup>#</sup>
абс., $\times 10^9/\text{л}$	0,14 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,04*	0,55 $\pm$ 0,05* <sup>#</sup>
T-лімфоцити (CD3 <sup>+</sup> ) відн., %	65,0 $\pm$ 6,1	57,2 $\pm$ 4,6	52,3 $\pm$ 5,0*
абс., $\times 10^9/\text{л}$	2,8 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,1*	1,5 $\pm$ 0,2*
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити відн., %	38,0 $\pm$ 3,1	36,7 $\pm$ 2,9	35,4 $\pm$ 3,0
абс., $\times 10^9/\text{л}$	1,6 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1*	1,0 $\pm$ 0,09*
T-цитотокс. (CD8 <sup>+</sup> ) відн., %	19,0 $\pm$ 1,5	20,5 $\pm$ 1,8	16,8 $\pm$ 1,4* <sup>#</sup>
абс., $\times 10^9/\text{л}$	0,82 $\pm$ 0,07	0,70 $\pm$ 0,07	0,47 $\pm$ 0,03* <sup>#</sup>
T-активні (HLA-DR <sup>+</sup> ) відн., %	35,0 $\pm$ 3,1	34,5 $\pm$ 2,9	32,6 $\pm$ 2,9
абс., $\times 10^9/\text{л}$	1,5 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,2*	0,9 $\pm$ 0,06*
ПК (CD16 <sup>+</sup> ) відн., %	12,7 $\pm$ 1,1	13,6 $\pm$ 1,0	14,7 $\pm$ 0,09
абс., $\times 10^9/\text{л}$	0,55 $\pm$ 0,04	0,46 $\pm$ 0,03	0,41 $\pm$ 0,03
B-лімфоцити (CD21 <sup>+</sup> ) відн., %	23,0 $\pm$ 2,5	21,2 $\pm$ 2,0	21,8 $\pm$ 2,2
абс., $\times 10^9/\text{л}$	0,99 $\pm$ 0,08	0,72 $\pm$ 0,08*	0,61 $\pm$ 0,06*
РБТЛ, % спонт.,	5,0 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,6	,5 $\pm$ 0,5*
індук. ФГА	64,0 $\pm$ 5,6	56,6 $\pm$ 4,9	47,0 $\pm$ 4,3*

Примітки: 1. РБТЛ – реакція бласттрансформації лейкоцитів; ФГА – фітогемаглютинін.

2.  $p < 0,05$ ; \* достовірність відмінностей між показниками 1-ї, 2-ї та контрольної груп;

<sup>#</sup> достовірність відмінностей між показниками 1-ї та 2-ї груп.

за аналогічний показник здорових дітей (табл. 1). У той же час обидва параметри (відносна та абсолютна) кількості CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів 2-ї групи хворих були достовірно нижчими порівняно з такими контрольної групи.

Слід зазначити, що всі інші досліджені субпопуляції T-лімфоцитів (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>)

в групах дітей з хронічною герпесвірусною інфекцією віком 3–5 років підлягали загальній тенденції достовірного зниження абсолютно-го числа клітин, причому в більшій мірі у осіб з трьома та більше типами. Значна недостатність абсолютної кількості T-цитотоксичних клітин (CD8<sup>+</sup>), основної субпопуляції

лімфоцитів, що забезпечує протівірусний захист і в даному випадку неодмінно призводить до сприяння персистенції герпесвірусів, може також виступати однією з вірогідних причин прояву сенсibiliзації, про яку свідчить багаторазове (у 3,2 рази в 1-й групі хворих і в 4,5 рази в 2-й групі) зростання кількості еозинофілів, що має місце в обох групах.

Зниження кількісного вмісту активованих Т-лімфоцитів (від числа всіх Т-лімфоцитів), що мають імунофенотип HLA-DR ( $p < 0,05$ ), свідчить про пригнічення розпізнавання і реалізації імунної відповіді щодо чужорідної інформації, що само по собі може сприяти подальшій тривалості персистенції вірусу. Кількість CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів, що виконують переважно кілерну функцію та які прийнято вважати природними кілерами, достовірно не відрізнялася від такої у здорових дітей в обох групах спостережень. Відомо [7], що основна роль в протипухлинному захисті відводиться натуральним кілерам. При вірусних інфекціях, зокрема гострих, ця субпопуляція клітин має певне значення на початковому етапі розвитку захворювання, можливо тому в досліджуваних групах хворих кількість CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів суттєво не відрізнялася від норми.

За оцінки проліферативної реакції Т-лімфоцитів хворих на хронічну герпесвірусну інфекцію як показника їх функціональної можливості було виявлено тенденцію до зниження індукованої фітогемаглютинації реакції бласттрансформації лімфоцитів у пацієнтів 1-ї групи та достовірно зменшення значень спонтанної та індукованої фітогемаглютинації реакції бласттрансформації лімфоцитів у дітей 2-ї групи (табл. 1). Отримані дані свідчать про неповноцінне функціонування клітин Т-компартамента

та, яке, безперечно, не дозволяє їм у повній мірі виконувати роль головних факторів нейтралізації вірусів, а отже, сприяє персистенції останніх.

Значне зменшення в обох досліджених групах хворих дітей абсолютної кількості В-лімфоцитів, що мають фенотип CD21<sup>+</sup> і відповідають за синтез антитіл, вірогідно, призводить до низької продукції протигерпетичних імуноглобулінів, що також може підтримувати персистенцію вірусних антигенів. З метою отримання більш конкретної інформації про стан активації Т-лімфоїдного компартмента, який відіграє основну роль у клітинному протівірусному захисті та імунологічному нагляді, частина дітей 3–5 років, хворих на хронічну герпесвірусну інфекцію, була обстежена високоточним і інформативним методом проточної цитометрії.

Було встановлено, що кількість активованих Т-лімфоцитів, що несуть апоптичний маркер CD95 серед CD3<sup>+</sup>-клітин, у хворих дітей 1-ї групи знизилась у 2,6 рази порівняно з нормою, тоді як у 2-й групі подібна кратність становила 5,5 (табл. 2). Ці дані свідчать про передчасну загибель значної частки імунокомпетентних клітин, зокрема Т-лімфоцитів, що беруть участь у протівірусному захисті. Можливо, віруси герпесу мають здатність індукувати гени апоптозу Т-лімфоцитів, тим самим забезпечуючи самозбереження в організмі.

Отже, можна стверджувати, що недостатність лімфоцитів Т-компартамента, що спостерігається у хворих дітей 3–5 років обох груп, пояснюється апоптозом значної їх кількості під впливом, скоріше за все, внутрішньоклітинно персистуючих вірусів герпесу. При цьому частка клітин, що переходять до

Таблиця 2. Вміст активованих лімфоцитів Т-компартамента клітинного імунітету дітей, хворих на хронічну герпесвірусну інфекцію, з різним ступенем вірусного навантаження лейкоцитів, ( $M \pm m$ ) абс. ч./1 мкл

Субпопуляції Т-лімфоцитів	Групи дітей		
	контроль (n=5)	1-ша (n=12)	2-га (n=9)
Т-лімфоцити (CD3 <sup>+</sup> )	1983,6±178,5	1401,3±86,9*	1127,3±69,4**
Активовані Т-лімфоцити з ІЛ-2-рецептором (CD25 <sup>+</sup> )	114,5±15,2	291,4±19,2*	328,3±24,8*
Активовані Т-лімфоцити з маркером апоптозу (CD3 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> )	590,4±39,5	227,2±23,4*	106,6±14,4**

Примітка.  $p < 0,05$ ; \* достовірність відмінностей між показниками 1-ї, 2-ї та контрольної груп, # достовірність відмінностей між показниками 1-ї та 2-ї груп.

апоптичного стану, корелює з множинністю вірусного ураження організму.

Вміст Т-лімфоцитів, що експресують ІЛ-2 рецептори (від числа  $CD3^+$ -клітин) імунофенотипу  $CD25^+$ , які відповідають за активацію і проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів, був достовірно підвищеним порівняно з нормою у дітей молодшого віку (3–5 років). Кількісний вміст  $CD8^+$ -лімфоцитів з цитотоксичними властивостями у дітей вказаного віку демонструє однакову тенденцію від незмінності їх числа у випадку меншого герпесвірусного навантаження до достовірного зниження в групах, де лейкоцитарні клітини уражені трьома або більше вірусами герпесу різних типів (див. табл. 1). Окрім того, як показали дослідження, в групі дітей 3–5 років з підвищеним герпесвірусним навантаженням має місце виражена функціональна недостатність Т-лімфоцитів або тенденція до неї у пацієнтів з виявленими 1–2 збудниками, визначена в реакції, що оцінює потенційний бластогенез (табл. 1). Виходячи зі сказаного, можна припустити, що, незважаючи на підвищену активацію у відповідь на стимул, яким виступає вірусний антиген,  $CD8^+$ -клітини не можуть ні функціонально, ні кількісно забезпечити цитотоксичність по відношенню до нього, що може бути пов'язано з їх більш прискореним переходом до апоптичного стану і наступною загибеллю.

Отже, герпесвірусна інфекція характеризується недостатністю клітинної ланки імунітету, вірогідно зумовленою як зменшенням тривалості життя клітин, так і зниженням вмісту деяких фенотипів імунокомпетентних одиниць, а також їх функціональної здатності. Сукупність імунологічних змін, виявлених у групі дітей з хронічною герпесвірусною інфекцією, у різному ступені інфікованих множинними герпесвірусними агентами, може сприяти персистенції вірусів герпесу в організмі та рецидивуючому перебігу захворювання.

В умовах послабленого імунологічного контролю повна елімінація внутрішньоклітинно розташованих вірусів з організму стає не тільки неможливою, але водночас створюються сприятливі умови для розповсюджен-

ня вірусу від клітини до клітини по клітинних містках або екстрацелюлярним шляхом. Слід також зазначити, що виявлені порушення в клітинному імунному статусі дітей 3–5 років зберігаються як у фазі рецидиву, так і у фазі ремісії, що необхідно враховувати при лікуванні хворих на хронічні герпесвірусні інфекції.

#### Висновки

1. У всіх досліджених дітей, хворих на хронічні герпесвірусні інфекції, більш значні зміни у кількісному складі лейкоцитів і лімфоїдних субпопуляцій спостерігаються в групах з множинною персистенцією вірусів герпесу різних типів у лейкоцитах у порівнянні з пацієнтами, лейкоцити яких уражені одним – двома типами герпесвірусів.

2. Клітинний імунітет і лейкоцитарний склад крові у дітей віком 3–5 років характеризується чисельними зрушеннями. Так, у хворих дітей обох групах, незалежно від вірусного навантаження, спостерігається достовірна ( $p < 0,05$ ) недостатність абсолютної чисельності лімфоцитів, зокрема популяцій Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ ), лімфоцитів з фенотипом ( $CD4^+$ ), В-лімфоцитів ( $CD20^+$ ) та моноцитарних клітин, поряд з багаторазовим зростанням числа еозинофільних гранулоцитів.

3. Характерними для хворих на хронічні герпесвірусні інфекції з множинною персистенцією герпесвірусів (більше трьох) різних типів усіх досліджених є достовірна ( $p < 0,05$ ) чисельна недостатність клітин субпопуляцій Т-цитотоксичних ( $CD8^+$ ) та Т-активних ( $HLA-DR^+$ ) лімфоцитів, що відіграють основну роль у клітинному противірусному захисті.

4. У пацієнтів з хронічною герпесвірусною інфекцією спостерігається багаторазове зростання кількості Т-активованих лімфоцитів ( $CD25^+$ ): 2,5- та 2,9-кратне у дітей віком 3–5 років 1-ї та 2-ї груп, на фоні значного зменшення Т-лімфоцитів з маркером апоптозу ( $CD3^+CD95^+$ ): у 2,6 та 5,5 раза в 1-й і 2-й групах.

5. Глибокі зміни клітинного імунітету за умови хронічної герпесвірусної інфекції спостерігаються у дітей молодшого віку (3–5 років), з інфікованістю як одним – двома типами вірусів, так і більшою їх кількістю.

### Література

1. *Архипова Е.И.* Социальная значимость распространения герпеса и ВИЧ-инфекции. Современные подходы к профилактике и лечению / Е.И. Архипова, В.А. Исаков // Матер. научной сессии ННЦ СЗО РАМН (сб. научн. трудов). – В. Новгород : Медицина. – 2003. – Т. 2. – С. 66–76.
2. *Вартанян Р.К.* Цитомегаловирусная инфекция у детей: клинические проявления и терапия / Р.К. Вартанян // Врач. – 2002. – № 3. – С. 26–27.
3. Особенности клинических проявлений и иммунных сдвигов при реактивации хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у детей / Э.Н. Симованьян, Л.П. Сизякина, А.М. Сарычев, И.Ю. Сучков // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей : Конгресс педиатров-инфекционистов России. – М., 2005. – С. 166.
4. *Гранитов В.М.* Герпесвирусная инфекция / В.М. Гранитов. – М.: Мед. книга, 2001. – С. 82.
5. *Скули Р.* Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр, включая инфекционный мононуклеоз : в 10 кн. / Р. Скули // Внутренние болезни : Кн. 4 / пер. с англ.; под ред. Е. Браунвальда и др. – М.: Медицина, 1994. – С. 101–109.
6. Клиническая иммунология / под. ред. А.В. Караулова. – М.: Мед. информ. агентство, 1999. – 342 с.
7. *Ершов Ф.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекулы к медицине) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: Геотар-Медиа, 2005. – 356 с.

***А.Ю. Волянский, Е.А. Романова, Н.И. Игумнова, Т.А. Сидоренко, В.И. Юхименко, К.С. Конорева, С.Д. Перемот, М.В. Смелянская, М.С. Погорелая, Н.В. Кашпур***  
**ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Исследованы основные параметры клеточного иммунитета и лейкоцитарного состава периферической крови детей 3–5 лет, страдающих хроническими герпесвирусными инфекциями, вызванными вирусами герпеса I–VI типов. Наиболее значительные изменения в количественном составе лейкоцитов и лимфоидных субпопуляций наблюдаются в группах пациентов с персистенцией трех и более типов вирусов герпеса в лейкоцитах. Наиболее многочисленными нарушениями характеризуется клеточный иммунитет детей младшего возраста с хронической герпесвирусной инфекцией. Независимо от вирусной нагрузки у всех больных детей младшего возраста наблюдается многократный рост числа Т-активированных лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>) на фоне значительного уменьшения Т-лимфоцитов с маркером апоптоза (CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>). При этом более быстрая и полная нормализация наблюдается у пациентов, инфицированных одним – двумя вирусами герпеса.

**Ключевые слова:** клеточный иммунитет, хроническая герпесвирусная инфекция, дети младшего возраста, субпопуляции лимфоцитов.

***A.Yu. Volyanskiy, E.A. Romanova, N.I. Igumnova, T.A. Sidorenko, V.I. Yukhimenko, K.S. Konoreva, S.D. Peremot, M.V. Smilyanska, M.S. Pogorelaya, N.V. Kashpur***  
**SHIFTS CELLULAR IMMUNITY IN YOUNG CHILDREN WITH CHRONIC PERSISTENT HERPES VIRUS INFECTION**

In modern terms the problem of herpesvirus infections (GI) is one of the most relevant in pediatrics, which is primarily driven by the wide circulation of these pathogens in the population. In recent years, the increase in the frequency of persistent infections among children, including latent outcome. This disease is difficult to detect because their manifestations are very diverse, they occur most often in the form of subclinical and inaparent forms. Established that persistent infection leads to immune deficiency, which is the pathogenetic background against which formed contingent children often chronically ill. One aspect of the formation and development of the immune response in chronic herpes infection is the development of immunosuppression, which is due to failure of various parts of immunity and their inability to prevent reactivation of the virus and inhibit its replication in cells of the immune system. Thus, the establishment features immunopathogenesis of chronic herpes infection in children will reveal subtle mechanisms of immune deficiency, develop differentiated therapies of this disease. We studied the basic parameters of cell-mediated immunity by peripheral blood leukocytes of 3–5 years children suffering HGVI caused by herpes viruses of I–VI types. Types of herpesvirus that persist in leukocytes was investigated in the

---

reaction of immunofluorescence test using monoclonal antibodies to detect cytoplasmic antigens. Population and content subpopulation of peripheral blood lymphocytes was determined by erythrocyte diagnosticum to identify subpopulations of T- and B- lymphocytes man following immunophenotype: CD3, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD21<sup>+</sup>, CD HLA-DR. Quantification of activated lymphocytes and lymphocyte phenotype CD25<sup>+</sup> marker of apoptosis CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup> together with the total number of T lymphocytes CD3 was performed by flow cytometry on the device FACS Calibur (BD, USA). The most significant changes in the quantitative composition of white blood cells and lymphoid subpopulations observed in the groups of patients with persistence of 3 or more types of herpes viruses in leukocytes. The most considerable changes characterized by cell-mediated immunity with HGVI younger children (3–5 years). Regardless of viral load in all 3–5 years patients, there have multiple increases in the number of activated T-lymphocytes (CD25<sup>+</sup>) on the background of a significant decrease in T-lymphocyte apoptosis markers (CD3<sup>+</sup> CD95<sup>+</sup>). In this case, more rapid and complete normalization observed in patients infected with 1–2 herpes viruses.

**Key words:** *cell-mediated immunity, chronic herpes virus infection, young children, subpopulation of lymphocytes.*

*Поступила 15.09.14*

УДК 616.345-022.7:616.37-002]-092.9

*С.І. Іващук*

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

### **ЗМІНИ МІКРОБІОТИ ПРИЕПІТЕЛІАЛЬНОЇ БІОПЛІВКИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО НАБРЯКОВОГО ПАНКРЕАТИТУ**

В експерименті на білих щурах вивчено динаміку змін мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки за умови гострого набрякового панкреатиту. Виявлено порушення мукозної мікробіоти товстої кишки після 12 год моделювання гострого панкреатиту. Через 24 год моделювання гострого панкреатиту домінуюча роль біфідобактерій знижена на 68,31 %, лактобактерій – на 94,43 %, пептострептококів – у 2,76 раза, ентерококів – у 2,25 раза за зростання домінуючої ролі бактероїдів на 9,95 %, клостридій у 3,55 раза, ешерихій на 58,35 %. Умовно-патогенний пептокок досягає високого рівня кількісного домінування. Через 48 год моделювання гострого панкреатиту в мікробіоценозі слизової оболонки товстої кишки роль біфідобактерій знижується на 88,92 %, лактобактерій – у 2,13 раза за зростання ролі бактероїдів на 14,61 %, клостридіальних форм бактерій у 6,69 раза, кишкових паличок на 62,93 % та формується II–IV ступінь дисбактеріозу.

**Ключові слова:** експериментальний гострий набряковий панкреатит, мікробіота, приепітеліальна біоплівка.

Впродовж останніх 20 років гострий панкреатит є однією з найбільш проблемних нозологій в абдомінальній хірургії. Серед важливих чинників тяжкого перебігу, септичних ускладнень та смертності від гострого панкреатиту є вторинна бактеріальна інфекція, що виникає внаслідок транслокації бактерій з кишечника [1–5].

На поверхні епітеліоцитів слизової оболонки товстої кишки мікробні клітини формують біологічну мікробну плівку, яка виконує захисну функцію – забезпечує колонізаційну резистентність слизової оболонки будь-якого біотопу, і характеризується дивовижною багатофункціональністю, що було підставою для вивчення мукозної мікрофлори товстої кишки [6]. Проте якщо стан мікробіоти кишечника та транслокація бактерій за умови деструктивного гострого панкреатиту перебуває в центрі уваги і вивчається багатьма дослідниками [7–12], то за умови набрякового гострого панкреатиту мікробіота товстої кишки, а тим паче мукозна мікрофлора, залишається дещо поза увагою, до того ж недостатньо вивчена динаміка її змін у різні терміни після моделювання експериментального набрякового гострого панкреатиту.

Мета дослідження – вивчити в експерименті динаміку змін мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки у процесі формування і перебігу експериментального набрякового гострого панкреатиту.

**Матеріал і методи.** Експеримент проведено на 20 статевозрілих нелінійних щурах-самцях середнього віку масою 200–220 г. Моделювання експериментального набрякового гострого панкреатиту здійснювали під загальною анестезією за власним методом [13], який дає можливість відтворення різних форм гострого панкреатиту (набряковий, некротичний). Стан мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки оцінювали в терміни 12, 24 і 48 год починаючи з моменту моделювання експериментального набрякового гострого панкреатиту за індексом постійності, частотою зустрічання, індексом домінування Бергера–Паркера, популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування, коефіцієнтом значущості; ступінь дисбіотичних розладів – за класифікацією Куваєвої–Ладодо [14].

Всі етапи експерименту виконували в умовах віварію з дотриманням положень Євро-

© С.І. Іващук, 2015

пейської конвенції про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.).

Отримані цифрові дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента, U-критерію Вілкоксона–Уїтні. Аналіз якісних ознак виконано за критерієм  $\chi^2$ . Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Результати вивчення таксономічного складу мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 12 год розвитку наведені в табл. 1.

Колонізаційну реактивність слизової оболонки товстої кишки інтактних білих щурів формують біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди, кишкова паличка, ентерококи і пептострептококи. Випадково у деяких тварин трапляються клостридіальні форми бактерій.

Через 12 год формування і розвитку експериментального набрякового гострого панкреатиту слизова оболонка товстої кишки у незначної кількості тварин контамінується умовно-патогенними ентеробактеріями (протейми) і пептококом, а також формується тенденція до елімінації із приєпітеліальної біоплівки автохтонних облигатних біфідобактерій, лактобактерій та ентерококів.

Результати вивчення популяційного рівня, коефіцієнта кількісного домінування і коефіцієнта значущості кожного таксона мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 12 год формування патологічного процесу наведені в табл. 2.

Незначні порушення таксономічного складу мікробіоти зумовлюють формування дисбалансу кількісного складу мікробіоти цього біотопу. Спостерігається тенденція до зниження кількості, ступеня кількісного домінування і значення в мікробіоценозі мукозної мікробіоти за рахунок зниження популяційного рівня біфідобактерій на 5,78 %, лактобактерій на 3,05 %, кількість бактероїдів знижується на 15,30 % ( $p < 0,05$ ). Разом з тим, зростає кількість кишкової палички на 46,68 %, ентерококів на 29,39 %, пептострептококів на 11,97 %, клостридій на 7,32 %. Бактерії, що контамінують приєпітеліальну біоплівку слизової обо-

лонки товстої кишки тварин з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 12 год, досягають високого (пептокок) і помірного (протей) популяційного рівня.

Знижується домінуюча роль біфідобактерій на 19,61 %, лактобактерій на 6,47 %, бактероїдів на 13,44 %, пептострептококів на 3,74 %, і зростає домінуюча роль кишкової палички на 33,84 %, клостридій на 16,61 %. Бактерії, що контамінують слизову оболонку товстої кишки, досягають помірних значень у мікробіоценозі.

На основі значень популяційного рівня, індексу постійності, видового домінування, частоти ізолювання, коефіцієнта кількісного домінування і коефіцієнта значущості встановили у кожному конкретному випадку ступінь порушень мікробіоценозу – дисбактеріозу (табл. 3).

Результати вивчення таксономічного складу мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 24 год моделювання наведені в табл. 1. У тварин продовжується поступова елімінація з приєпітеліальної біоплівки автохтонних облигатних бактерій. Так, зменшується виявлення біфідобактерій у біотопі на 20, лактобактерій на 30, пептострептококів на 40, ентерококів на 50 %. На цьому фоні настає контамінація приєпітеліальної біоплівки умовно-патогенними ентеробактеріями (клебсієлами, протейми), пептококом і стафілококами.

Змінюється і статус окремих таксонів у біотопі. Головну мікробіоту приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 24 год експерименту складають бактероїди, кишкова паличка, умовно-патогенний пептокок, а також біфідобактерії, лактобактерії і клостридії, що свідчить про глибокі порушення колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки. Додаткова мікробіота цього біотопу представлена пептострептококами та ентерококами. Випадковими для біотопу стають ентеробактерії (протей і клебсієла) і стафілококи.

Результати вивчення популяційного рівня мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки тварин з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 24 год моделювання наведені в табл. 2.

Таблиця 1. Таксономічний склад мікробіоти приепітеліальної біоплівки гострим панкреатитом (ЕНГП)

Таксони	Тварини з ЕНГП (n=10)			
	виділено штамів	індекс постійності	частота зустрічання	індекс домінування Бергер–Паркера
<i>Через</i>				
<i>Облігатні</i>				
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8	80	0,14	0,138
<i>Lactobacillus spp.</i>	9	90	0,16	0,155
<i>Bacteroides spp.</i>	10	100	0,17	0,172
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	5	50	0,09	0,086
<i>Peptococcus niger</i>	4	40	0,07	0,069
<i>Clostridium spp.</i>	4	40	0,07	0,069
<i>Факультативні анаеробні</i>				
<i>E. coli</i>	10	100	0,17	0,172
<i>Proteus spp.</i>	2	20	0,03	0,034
<i>Enterococcus spp.</i>	6	60	0,10	0,103
<i>Через</i>				
<i>Облігатні</i>				
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7	70	0,11	0,111
<i>Lactobacillus spp.</i>	7	70	0,11	0,111
<i>Bacteroides spp.</i>	10	100	0,16	0,159
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2	20	0,03	0,032
<i>P. niger</i>	10	100	0,16	0,159
<i>Clostridium spp.</i>	6	60	0,10	0,095
<i>Факультативні анаеробні</i>				
<i>E. coli</i>	10	100	0,16	0,159
<i>Proteus spp.</i>	4	40	0,06	0,064
<i>Klebsiella spp.</i>	3	30	0,05	0,048
<i>Enterococcus spp.</i>	3	30	0,05	0,048
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	10	0,02	0,016
<i>Через</i>				
<i>Облігатні</i>				
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7	70	0,09	0,100
<i>Lactobacillus spp.</i>	7	70	0,09	0,100
<i>Bacteroides spp.</i>	10	100	0,14	0,135
<i>P.niger</i>	5	50	0,07	0,068
<i>Clostridium spp.</i>	8	80	0,11	0,108
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0	–	–	–
<i>Факультативні анаеробні</i>				
<i>E. coli</i>	10	100	0,14	0,135
<i>E.coli Hly+</i>	6	60	0,08	0,081
<i>Proteus spp.</i>	6	60	0,08	0,081
<i>Klebsiella spp.</i>	3	30	0,04	0,041
<i>Enterobacter spp.</i>	3	30	0,04	0,041
<i>Enterococcus spp.</i>	2	20	0,03	0,027
<i>Staphylococcus spp.</i>	4	40	0,05	0,054
<i>Candida spp.</i>	3	30	0,04	0,041



слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим через різний час моделювання

Інтактні тварини (n=10)				p
виділено штамів	індекс постійності	частота зустрічання	індекс домінування Бергер–Паркера	
<b>12 год</b>				
<i>анаеробні бактерії</i>				
9	90	0,16	0,164	
10	100	0,18	0,182	
10	100	0,18	0,182	
6	60	0,11	0,109	
0	–	–	–	
2	20	0,04	0,036	
<i>та аеробні бактерії</i>				
10	100	0,18	0,182	
0	–	–	–	
8	80	0,12	0,118	
<b>24 год</b>				
<i>анаеробні бактерії</i>				
9	90	0,16	0,164	>0,05
10	100	0,18	0,182	>0,05
10	100	0,18	0,182	>0,05
6	60	0,11	0,109	<0,05
0	–	–	–	–
2	20	0,04	0,036	<0,05
<i>та аеробні бактерії</i>				
10	100	0,18	0,182	>0,05
0	–	–	–	–
0	–	–	–	–
8	80	0,15	0,146	<0,05
0	–	–	–	–
<b>48 год</b>				
<i>анаеробні бактерії</i>				
9	90	0,16	0,164	>0,05
10	100	0,18	0,182	<0,05
10	100	0,18	0,182	>0,05
0	–	–	–	–
2	20	0,04	0,036	<0,05
6	60	0,11	0,109	–
<i>та аеробні бактерії</i>				
10	100	0,18	0,182	>0,05
0	–	–	–	–
0	–	–	–	–
0	–	–	–	–
0	–	–	–	–
8	80	0,15	0,146	<0,05
0	–	–	–	–
0	–	–	–	–

Таблиця 2. Популяційний рівень мікробіоти приепітеліальної біоплівки набряковим гострим панкреатитом (ЕНГП)

Таксони	Тварини з ЕНГП (n=10)		
	популяційний рівень в lg КУО/г (M±m)	коефіцієнт кількісного домінування	коефіцієнт значущості
<i>Через</i>			
<i>Облігатні</i>			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5,88±0,21	93,71	0,16
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,89±0,33	137,25	0,22
<i>Bacteroides spp.</i>	4,77±0,23	97,90	0,16
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4,21±0,19	41,93	0,08
<i>P.niger</i>	4,62±0,21	36,81	0,06
<i>Clostridium spp.</i>	3,96±0,17	31,55	0,06
<i>Факультативні анаероби</i>			
<i>E. coli</i>	5,53±0,27	110,16	0,19
<i>Proteus spp.</i>	3,50±0,02	13,94	0,02
<i>Enterococcus spp.</i>	5,90±0,18	70,52	0,12
<i>Через</i>			
<i>Облігатні</i>			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	4,29±0,27	67,33	0,11
<i>Lactobacillus spp.</i>	4,71±0,29	73,92	0,12
<i>Bacteroides spp.</i>	5,46±0,31	122,42	0,20
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3,69±0,11	16,55	0,02
<i>P.niger</i>	4,62±0,17	103,59	0,17
<i>Clostridium spp.</i>	3,94±0,18	53,00	0,09
<i>Факультативні анаероби</i>			
<i>E. coli</i>	5,39±0,27	120,85	0,19
<i>Proteus spp.</i>	4,75±0,17	42,60	0,06
<i>Klebsiella spp.</i>	3,72±0,14	25,02	0,04
<i>Enterococcus spp.</i>	4,81±0,18	32,89	0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,60	8,07	0,02
<i>Через</i>			
<i>Облігатні</i>			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	4,57±0,27	69,54	0,09
<i>Lactobacillus spp.</i>	4,43±0,33	67,41	0,09
<i>Bacteroides spp.</i>	5,87±0,18	127,61	0,18
<i>P.niger</i>	5,15±0,23	55,98	0,08
<i>Clostridium spp.</i>	5,75±0,21	100,00	0,14
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0	–	–
<i>Факультативні анаероби</i>			
<i>E. coli</i>	5,72±0,34	124,35	0,17
<i>E.coli Hly+</i>	3,80±0,18	49,57	0,07
<i>Proteus spp.</i>	3,50±0,16	45,65	0,06
<i>Klebsiella spp.</i>	3,88±0,17	25,30	0,03
<i>Enterobacter spp.</i>	3,66±0,14	23,87	0,03
<i>Enterococcus spp.</i>	5,03±0,19	21,87	0,03
<i>Staphylococcus spp.</i>	4,72±0,18	41,04	0,05
<i>Candida spp.</i>	3,72±0,15	24,26	0,03

слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним через різний час моделювання

Інтактні тварини (n=10)			p
популяційний рівень в Ig КУО/г (M±m)	коефіцієнт кількісного домінування	коефіцієнт значущості	
<b>12 год</b>			
<i>анаеробні бактерії</i>			
6,22±0,41	113,32	0,20	>0,05
7,10±0,47	143,72	0,26	>0,05
5,50±0,21	111,34	0,20	<0,05
3,76±0,19	45,67	0,08	>0,05
0	-	-	-
3,69±0,09	14,94	0,03	>0,05
<i>та аеробні бактерії</i>			
3,77±0,18	76,32	0,14	<0,01
0	-	-	-
4,56±0,17	73,85	0,14	<0,01
<b>24 год</b>			
<i>анаеробні бактерії</i>			
6,22±0,41	113,32	0,20	<0,05
7,10±0,47	143,72	0,26	<0,05
5,50±0,21	111,34	0,20	>0,05
3,76±0,19	45,67	0,08	>0,05
0	-	-	-
3,69±0,09	14,94	0,03	>0,05
<i>та аеробні бактерії</i>			
3,77±0,18	76,32	0,14	<0,01
0	-	-	-
0	-	-	-
4,56±0,17	73,85	0,14	>0,05
0	-	-	-
<b>48 год</b>			
<i>анаеробні бактерії</i>			
6,22±0,41	113,32	0,20	<0,05
7,10±0,47	143,72	0,26	<0,05
5,50±0,21	111,34	0,20	>0,05
0	-	-	-
3,69±0,09	14,94	0,03	<0,01
3,76±0,19	45,67	0,08	-
<i>та аеробні бактерії</i>			
3,77±0,18	76,32	0,14	<0,01
0	-	-	-
0	-	-	-
0	-	-	-
0	-	-	-
4,56±0,17	73,85	0,14	>0,05
0	-	-	-
0	-	-	-

Розвиток запального процесу і перебіг експериментального набрякового гострого панкреатиту у білих щурів протягом 24 год призводить до формування суттєвого дефіциту автохтонних біфідобактерій на 44,99 %, лактобактерій на 50,74 %. При цьому кількість ешерихій зростає ( $p < 0,01$ ) на 42,97 %. Збільшення популяційного рівня кишкової палички у приепітеліальній біоплівці слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 24 год на фоні зниження кількості біфідобактерій і лактобактерій може привести до здолання бар'єра приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки та сприятиме транслокації цих мікроорганізмів у внутрішнє середовище макроорганізму. Популяційний рівень інших (бактероїдів, пептострептококів, клостридій, ентерококів) практично не піддається достовірним змінам, а бактерії, що контамінували приепітеліальну біоплівку слизової оболонки товстої кишки через 24 год, досягають помірного [від 3,60 до (4,75±0,17) lg КУО/г] популяційного рівня.

Порушення популяційного рівня бактерій, що формують приепітеліальну біоплівку, призводить до дисбалансу біологічної ролі кожного таксона: домінуюча роль біфідобактерій знижена на 68,31 %, лактобактерій на 94,43 %, пептострептококів у 2,76 раз, ентерококів у 2,25 раз. При цьому зростає домінуюча роль бактероїдів на 9,95 %, клостридій у 3,55 раз, ешерихій на 58,35 %. Умовно-патогенний пептокок досягає високого рівня кількісного домінування, інші контамінанти – помірного.

Встановлено ступінь порушень таксономічного складу і популяційний рівень мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 24 год моделювання (табл. 3).

У більшості (90 %) тварин відмічається поглиблення стану дисбактеріозу/дисбіозу, який досягає II–III ступеня.

Результати вивчення таксономічного складу мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 48 год моделювання наведені в табл. 1.

У всіх тварин відмічається елімінація пептострептококів, а у частини (30,0 %) не виявляються автохтонні, облігатні для біотопа, біфідобактерії і лактобактерії, а також у 60 % тварин елімінують ентерококи. При цьому зростає ступінь висівання клостридій.

Характерним є те, що приепітеліальна біоплівка слизової оболонки товстої кишки у частини тварин контамінується патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно-патогенними ентеробактеріями (протейми, клебсієлами, ентеробактером), пептококом, стафілококами і дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Внаслідок таких змін настає дисбаланс у мікробіоценозі. Головну мікробіоту приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 48 год представляють бактероїди, ешерихії, клостридії, біфідобактерії, лактобактерії, умовно-патогенні ентеробактерії, пептокок, ентеротоксигенні ешерихії, що вказує на глибокі зміни муконної мікробіоти товстої кишки і зниження колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки. Підтвердженням цього може служити дослідження популяційного рівня мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 48 год моделювання (див. табл. 2).

Із збільшенням тривалості перебігу експериментального набрякового гострого панкреатиту у білих щурів до 48 год посилюється дефіцит автохтонних облігатних анаеробних біфідобактерій на 36,11 % (на 2 порядки) і лактобактерій на 60,27 %. Таке зниження популяційного рівня біфідобактерій і лактобактерій сприяє зростанню у біотопі кількості клостридій на 55,83 %, кишкових паличок на 51,72 %, бактероїдів на 6,78 %, ентерококів на 10,31 %. Патогенні (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно-патогенні ентеробактерії (протей, клебсієли, ентеробактер), стафілококи, пептокок і дріжджоподібні гриби роду *Candida* досягають у приепітеліальній біоплівці помірного і високого популяційного рівня. Все це зумовлює зниження колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки, сприяє транслокації патогенних і умовно-патогенних бактерій у внутрішні органи.

Через 48 год моделювання у тварин з експериментальним набряковим гострим панк-

Таблиця 3. Ступінь порушень мікробіоценозу приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом (ЕНГП) через різний час моделювання

Ступінь порушень	Тварини з ЕНГП (n=10)		Інтактні тварини (n=10)		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
<i>Через 12 год</i>					
Нормофлора	0	–	9	90	–
I	4	40	1	10	< 0,05
II	4	40	0	–	–
III	2	20	0	–	–
<i>Через 24 год</i>					
Нормофлора	0	–	9	90	–
I	2	20	1	10	–
II	5	50	0	–	–
III	3	30	0	–	–
<i>Через 48 год</i>					
Нормофлора	0	–	9	90	–
I	0	–	1	10	–
II	3	30	–	–	–
III	6	60	–	–	–
IV	1	10	–	–	–

реатитом, за значеннями коефіцієнта кількісного домінування і коефіцієнта значущості, у мікробіоценозі роль біфідобактерій знижується на 88,92%, лактобактерій – у 2,13 раза, за зростання ролі бактероїдів на 14,61 %, клостридіальних форм бактерій у 6,69 раза, кишкових паличок на 62,93 %.

Встановлено ступінь порушень асоціативної мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів з експериментальним набряковим гострим панкреатитом через 48 год моделювання (табл. 3).

Через 48 год перебігу експериментального набрякового гострого панкреатиту у білих щурів порушується мікробіоценоз (II–IV ступінь дисбактеріозу) приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки. Отже, зменшення рівня популяцій біфідобактерій і лактобактерій та їх біологічної активності призводить до зниження стійкості травного тракту до заселення його патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами і сприяє розвитку інфекційно-запальних захворювань, що зумовлюється транслокацією умовно-патогенних мікроорганізмів через стінку кишечника у внутрішні органи.

## Висновки

1. Через 12 год експериментального набрякового гострого панкреатиту (ЕНГП) знижується домінуюча роль біфідобактерій на 19,61 %, лактобактерій на 6,47 %, бактероїдів на 13,44 %, пептострептококів на 3,74 %, за зростання ролі кишкової палички на 33,84 %, клостридій на 16,61 %.

2. Через 24 год ЕНГП домінуюча роль біфідобактерій знижена на 68,31 %, лактобактерій на 94,43 %, пептострептококів у 2,76 раза, ентерококів у 2,25 раза, за зростання домінуючої ролі бактероїдів на 9,95 %, клостридій у 3,55 раза, ешерихій на 58,35 %.

3. Через 48 год ЕНГП роль біфідобактерій знижується на 88,92 %, лактобактерій у 2,13 раза, за зростання ролі бактероїдів на 14,61 %, клостридіальних форм бактерій у 6,69 раза, кишкових паличок на 62,93 %. Патогенні (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно-патогенні ентеробактерії (протей, клебсієли, ентеробактер), стафілококи, пептокок і дріжджоподібні гриби роду *Candida* досягають у приепітеліальній біоплівці помірного і високого популяційного рівня.

**Перспективи наукового пошуку:** визначення динаміки змін мікробіоти приєпітеліальної біоплівки товстої кишки в процесі фор-

мування та перебігу експериментального набрякового гострого панкреатиту в залежності від етіологічного чинника.

### Література

1. *Ганжий В.В.* Современные возможности прогнозирования и диагностики некротической формы панкреатита (обзор) / В.В. Ганжий, И.П. Колесник, Н.А. Ярешко // Український журнал хірургії. – 2011. – № 5. – С. 220–227.
2. *Ничитайло М.Е.* Клинические и экономические аспекты консервативной терапии больных деструктивным панкреатитом / М.Е. Ничитайло, А.К. Влахов // Український хімотерапевт. журн. – 2012. – № 3 (26). – С. 170–176.
3. Этапное хирургическое лечение больных некротическом панкреатитом в фазе гнойных осложнений / В.В. Бойко, А.М. Тищенко, Ю.В. Иванова и др. // Український журнал хірургії. – 2011. – № 2 (11). – С. 98–102.
4. Effects of infliximab on bacterial translocation in experimental acute necrotizing pancreatitis / Sezai Aydin, A. Turan Isik, Bulent Unal et al. // Indian J. Medical Research. – 2012 May. – № 135. – P. 656–661.
5. *van Minnen L.P.* Acute Pancreatitis: Surgery, Pathophysiology, Probiotic Prophylaxis / Leo Paul van Minnen. – Enschede (The Netherlands): Gildeprint Drukkerijen BV, 2006. – 274 p. – (Thesis, Utrecht University, with a summary in Dutch).
6. *Андрух В.С.* Мікробіота. Людина. Дисбактеріоз. Бактеріальні пробіотики. Правда та міфи / В.С. Андрух // Рациональная фармакотерапия. – 2013. – № 3 (28). – С. 56–59.
7. Особливості бактеріальної транслокації при гострому деструктивному панкреатиті та внутрішньочеревній гіпертензії в експерименті / І.К. Морар, О.І. Іващук, І.С. Давиденко, Є.С. Піжовський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 14–22.
8. *Третьяков Е.В.* Современный взгляд на кишечную транслокацию бактерий как основную причину гнойно-септических осложнений при деструктивном панкреатите / Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, Е.Е. Нифинтова // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 78–80.
9. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon / S. Fritz, Th. Hackert, W. Hartwig et al. // Am. J. Surgery. – 2010 July. – Vol. 200, Issue 1. – P. 111–117.
10. Effect of Lactobacillus plantarum enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis / H.L. Qin, J.J. Zheng, D.N. Tong et al. // Clin. Nutr. – 2008. – № 62. – P. 923–930.
11. Intestinal bacterial translocation and tight junction structure in acute porcine pancreatitis / Sanna Meriläinen<sup>1</sup>, Jyrki Mäkelä<sup>1</sup>, Vesa Koivukangas<sup>1</sup> et al. // Hepatogastroenterology. – 2012. – № 59. – P. 599–606.
12. Matrix metalloproteinase-9 derived from polymorphonuclear neutrophils increases gut barrier dysfunction and bacterial translocation in rat severe acute pancreatitis / Y. Mikami, E.V. Dobschutz, O. Sommer et al. // Surgery. – 2009. – № 145. – P. 147–156.
13. Пат. 80071 Україна, МПК G09В 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання гострого панкреатиту / С.І. Іващук: заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u 2012 13805; заявл. 03.12.2012; надрук. 13.05.2013. Бюл. № 9.
14. *Куваева И.Б.* Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: Диет. коррекция / И.Б. Куваева, К.С. Ладодо; АМН СССР. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.

### **С.И. Иващук**

#### **ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ПРИЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ БИОПЛЕНКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ОТЕЧНОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

В эксперименте на белых крысах изучена динамика изменений микробиоты приэпителиальной биопленки слизистой оболочки толстой кишки при остром отечном панкреатите. Выявлено нарушение мукозной микробиоты толстой кишки через 12 ч моделирования острого панкреатита. Через 24 ч моделирования острого панкреатита доминирующая роль бифидобактерий снижена на 68,31 %,

лактобактерий – на 94,43 %, пептострептококков – в 2,76 раза, энтерококков – в 2,25 раза при возрастании доминирующей роли бактероидов на 9,95 %, клостридий в 3,55 раза, эшерихий на 58,35 %. Условно-патогенный пептококк достигает высокого уровня количественного доминирования. Через 48 ч моделирования острого панкреатита в микробиоценозе слизистой оболочки толстой кишки роль бифидобактерий снижается на 88,92 %, лактобактерий – в 2,13 раза при возрастании роли бактероидов на 14,61 %, клостридиальных форм бактерий в 6,69 раза, кишечных палочек на 62,93 % и формируется II–IV степень дисбактериоза.

**Ключевые слова:** *экспериментальный острый отечный панкреатит, микробиота, приэпителиальная биопленка.*

**S.I. Ivashchuk**

**CHANGES OF MUCOSA NEAR-EPITHELIUM BIOFILM MICROBIOTA OF THE WHITE RATS COLON IN THE EDEMATOUS EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS**

The dynamics of changes of the colon mucosa near-epithelium biofilm microbiota in acute edematous pancreatitis was studied in the experiment on white rats. The violations of the colon mucous microbiota after 12 hours of acute pancreatitis (AP) modelling was founded. After 24 hours of AP modelling the dominant role of bifidobacteria reduced by 68.31%, lactobacilli by 94.43%, peptostreptococci in 2.76 times, enterococci in 2.25 times, with the growth of the dominant role of bacteroides by 9.95%, clostridia in 3.55 times, escherichia by 58.35%. Conditionally pathogenic peptococcus achieves a high level of quantitative dominance. After 24 hours of AP modelling in the microbiocenosis of the colon mucosa the role of bifidobacteria decreased by 88.92%, lactobacilli in 2.13 times, with the growth of the role of bacteroides by 14.61%, clostridia in 6.69 times, escherichia by 62.93%, and the II–IV degree of dysbiosis is formed.

**Key words:** *experimental acute edematous pancreatitis, microbiota, near-epithelium biofilm.*

*Поступила 04.12.14*

УДК 579.841.11:579.842.11:612.017:616-053-092.9

*Т. И. Коваленко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

### **ФОРМИРОВАНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ОТВЕТА ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИГЕНОВ *P. AERUGINOSA* И *E. COLI* У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

У контрольных животных двух возрастных групп (3 и 22 месяцев) различались только показатели С3-фрагмента комплемента и концентрация IgA. После индукции воспаления антигенами *P. aeruginosa* и *E. coli* у старых экспериментальных животных содержание С3-фрагмента комплемента в сыворотке крови было более выраженным, а у молодых животных этот показатель был снижен на 10 %. У молодых животных изменение вторичного иммунитета характеризовалось более значительным повышением воздействия на IgM инфекционных антигенов.

**Ключевые слова:** *первичный и вторичный гуморальный иммунитет, инфекционные антигены, возрастные категории экспериментальных животных.*

Представляет интерес изучение особенностей реакций первичного и вторичного гуморального иммунитета на инфекционные антигены [1, 2]. Важным связующим звеном между формированием врожденных иммунных реакций и специфического адаптивного иммунитета являются белки системы комплемента [3], а также реакции вторичного гуморального иммунитета, формирующиеся в результате образования специфических антител [4].

По порогу реактивности молодых и старых экспериментальных животных можно определять соответствующие изменения первичных и вторичных гуморальных факторов иммунорезистентности в ответ на инфекционные антигены [5–8]. До конца не изученной остаётся проблема взаимовлияния реактивности и резистентности у животных разного возраста [9].

Целью данного исследования было выявление различий между реакциями первичного и вторичного гуморального звена иммунитета (С3-фрагмент комплемента и иммуноглобулины (Ig) классов А, М, G) у экспериментальных животных разного возраста на модели воспалительного процесса, вызванного действием инфекционных антигенов *P. aeruginosa* и *E. coli*.

**Материал и методы.** Эксперимент выполнен на белых крысах-самцах 3-месячного возраста (молодые) массой 100–140 г

© Т. И. Коваленко, 2015

(n=70) и 22-месячного (старые) массой 200–240 г (n=70). Крысам 1-й (3-месячные) и 2-й (22-месячные) контрольных групп внутривентриально вводили 1,5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Животным 3-й (3-месячные) и 4-й (22-месячные) групп внутривентриально вводили суточную агаровую культуру *P. aeruginosa* № 27835 ATCC (1,5 мл взвеси бактерий, содержащей 10<sup>9</sup> КОЕ/мл). Крысам 5-й (молодые) и 6-й (старые) групп внутривентриально вводили суточную агаровую культуру *Escherichia coli* № 25592 (F-50) ATCC (1,5 мл взвеси бактерий, содержащей 10<sup>9</sup> КОЕ/мл).

Инфицированных животных выводили из эксперимента путём декапитации на 3, 5 и 7-е сутки. У экспериментальных животных забирали кровь. В процессе данного эксперимента в сыворотке крови изучали изменения концентрации С3-фрагмента комплемента, а также показатели иммуноглобулинов А, М и G у интактных контрольных животных и после действия антигенов, индуцирующих воспалительный процесс (синегнойная и кишечная палочка).

Активность белков системы комплемента определяли по потреблению его компонентов на реакцию антигена с соответствующими комплементосвязывающими антителами с помощью фотометрического метода (метод основан на изменении цвета). Активность системы комплемента определяли по соотно-



шению оптической плотности образца и контрольной пробы и выражали в условных единицах.

Для определения концентрации иммуноглобулинов А, М, G использовали стандартный набор моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека и стандартных сывороток с известной концентрацией IgA, IgM, IgG (Филиал «Медгамал» ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия) с помощью метода турбометрии.

Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования выявлены различия сывороточных показателей гуморального звена иммунного ответа между молодыми и старыми экспериментальными животными. У молодых контрольных животных концентрация СЗ-фрагмента комплемента составила  $(0,65 \pm 0,1) \%$ , у старых –  $(0,45 \pm 0,2) \%$ . Концентрация IgA также различалась между двумя возрастными группами и составила у молодых крыс  $(4,9 \pm 0,11) \text{ г/л}$ , у старых –  $(5,8 \pm 0,23) \text{ г/л}$ . Концентрации IgM не различалась: у молодых и старых животных она составляла  $(3,20 \pm 0,38) \text{ г/л}$ . Концентрация IgG различалась незначительно и составляла  $(70,40 \pm 1,20) \text{ г/л}$  у молодых и  $(70,70 \pm 1,20) \text{ г/л}$  у старых.

В группе экспериментальных животных, которым вводили антигены *P. aeruginosa*, показатели гуморального иммунитета отличались от таких в контрольной группе.

После внутрибрюшинного введения инфекционного антигена *P. aeruginosa* объемом 1,5 мл, содержащего  $10^9$  КОЕ/мл, выявили достоверные изменения в исследуемых группах экспериментальных животных. У молодых животных концентрация СЗ-комплемента в сыворотке крови была снижена на протяжении всего эксперимента, у старых же, наоборот, этот показатель был выше контрольных значений, на 3-и сутки эксперимента был максимальным и составлял  $(0,51 \pm 0,10) \%$ , в контроле  $(0,45 \pm 0,20) \%$ , таблица.

Концентрация IgA была сниженной у экспериментальных животных обеих возрастных групп лишь на 5-е сутки эксперимента, на 3-и и 7-е сутки эксперимента уровень IgA был выше контрольных значений как у старых, так и у молодых животных.

Концентрация IgM в двух возрастных группах животных увеличивалась во все сроки эксперимента (3-и–7-е сутки), а максимальное увеличение показателей отмечалось на 7-е сутки.

У молодых и старых экспериментальных животных выявлено достоверное увеличение сывороточного показателя IgG. Самым высоким оно было на 5-е сутки эксперимента и составляло у 3-месячных  $(89,70 \pm 3,80) \%$  и у 22-месячных  $(101,70 \pm 5,20) \%$ .

После внутрибрюшинного введения экспериментальным животным другого инфекционного антигена – *E. coli* объемом 1,5 мл, содержащего  $10^9$  КОЕ/мл, наблюдали изменения исследуемых показателей различной направленности. Концентрация СЗ-фрагмента комплемента была повышена на протяжении всего эксперимента (3-и–7-е сутки) у старых животных на 15 % по сравнению с контрольной группой, у молодых животных была максимально снижена на 5-е сутки и составляла  $(0,42 \pm 0,20) \%$ , в контроле –  $(0,65 \pm 0,10) \%$ .

Концентрация IgA у старых экспериментальных животных была максимально увеличена на 7-е сутки эксперимента и составляла  $(7,40 \pm 0,58) \text{ г/л}$ , в контроле –  $(5,80 \pm 0,23) \text{ г/л}$ .

На всех этапах эксперимента наблюдалось увеличение концентрации IgM у старых и молодых экспериментальных животных. Максимальный показатель IgM выявлен на 5-е сутки эксперимента у молодых животных, концентрация этого фактора увеличилась до  $(5,70 \pm 0,50) \text{ г/л}$ , в контроле –  $(3,20 \pm 0,38) \text{ г/л}$ .

Сывороточная концентрация IgG также возросла во все сроки эксперимента в обеих возрастных группах животных, и максимальное увеличение этого показателя выявили на 5-е сутки:  $(93,90 \pm 4,50) \text{ г/л}$  у молодых и  $(97,10 \pm 4,70) \text{ г/л}$  у старых животных, в контроле –  $(70,70 \pm 1,20) \text{ г/л}$ .

### Выводы

Выявлены различия в формировании звеньев первичного и вторичного иммунитета у молодых и старых животных после действия антигенов *P. aeruginosa* и *E. coli*.

Увеличение концентрации СЗ-фрагмента комплемента в сыворотке крови по сравнению с контролем выявили у старых экспериментальных животных, у молодых животных этот показатель был снижен после воздействия антигенов *P. aeruginosa* и *E. coli*. Од-

Показатели первичного и вторичного иммунитета в сыворотке крови у экспериментальных животных разного возраста с моделью воспаления, индуцированного введением инфекционных антигенов *P. aeruginosa* и *E. coli*

Сутки	Группа животных	Концентрация белков системы	Ig, г/л		
			A	M	G
<i>P. aeruginosa</i>					
3-и	3-я (3 мес)	0,49±0,20	6,40±0,34*	3,70±0,40	72,40±1,20
	4-я (22 мес)	0,51±0,10*	6,30±0,33*	3,80±0,40	73,40±1,30
5-е	3-я (3 мес)	0,48±0,20*	3,90±0,10	3,70±0,40	89,70±3,08*
	4-я (22 мес)	0,49±0,10	4,90±0,31	4,10±0,42	101,70±5,20*
7-е	3-я (3 мес)	0,49±0,20	5,20±0,25	4,10±0,42*	84,80±3,80
	4-я (22 мес)	0,46±0,10	6,10±0,13	4,40±0,44*	81,60±3,20
<i>E. coli</i>					
3-и	3-я (3 мес)	0,55±0,20	5,70±0,28	3,90±0,40	75,30±1,50
	4-я (22 мес)	0,64±0,10*	6,60±0,29	4,20±0,42	73,60±1,30
5-е	3-я (3 мес)	0,42±0,20*	5,90±0,32*	5,70±0,50*	93,90±4,50*
	4-я (22 мес)	0,51±0,10	5,30±0,10	4,90±0,44*	97,1±4,7*
7-е	3-я (3 мес)	0,50±0,20	5,60±0,31	5,10±0,45	93,50±4,50*
	4-я (22 мес)	0,52±0,10	7,40±0,58*	4,90±0,43*	89,60±3,90

Примечание. \* p≤0,05.

нако у молодых животных выявили значительное увеличение концентрации IgM на фоне снижения C3-фрагмента комплемента, очевидно, за счет потребления этого гуморального фактора в элиминации антигена. У старых экспериментальных животных более выраженными были реакции вторичного изменения иммунитета: концентрация IgG (101,70±5,20) г/л при контроле (70,70±1,20) г/л, возможно, за счет гуморального звена иммунного ответа.

### Литература

1. Терехин А.Т. Сетевые механизмы физиологической регуляции / А.Т. Терехин, Е.В. Будалова // Математика и реальность: конфронтация строгости и сложности. – М.: Солитон, 2012. – С. 224–257.
2. Hirokawa K. Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly / K. Hirokawa, M. Utsuyama // Mech. Ageing Dev. – 2002. – Vol. 123. – P. 1055–1063.
3. Кузнецова Л.Н. Участие системы комплемента в регуляции организма человека / Л.Н. Кузнецова // Аспирант и соискатель. – 2003. – № 2. – С. 218–221.
4. Кузнецова Л.Н. Участие иммуноглобулинов в регуляции процессов организма / Л.Н. Кузнецова // Естественные и технические науки. – 2003. – № 2. – С. 86–87.
5. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов. – СПб.: Наука. – 2003. – 468 с.
6. Божков А.И. Эпигенотип, принципы современной организации метаболизма и старения / А.И. Божков // Проблемы старения и долголетия. – 2010. – Т. 19, № 3. – С. 223–224.
7. Реакция иммунной системы крыс разного возраста на сдерживающие рост диеты / А.И. Божков, Е.М. Климова, Ю.В. Дмитриев, В.Л. Длубовская // Проблемы старения и долголетия. – 2006. – Т. 15, № 2. – С. 93–103.

8. *Bozhkov A.I.* Caloric restriction diet induces specific epigenotypes associated with life span extension / A.I. Bozhkov, Yu.V. Nikitchenko // *J. Nutritional Therapeutics*. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 30–39.

9. Оценка клеточных и гуморальных факторов иммунорезистентности на экспериментальной модели воспалительного процесса у животных разного возраста / Т.И. Коваленко, Е.М. Климова, В.В. Минухин, А.Н. Агаркова // *Лаб. діагностика*. – 2014. – № 4 (70). – С. 36–41.

***Т.І. Коваленко***

**ФОРМУВАННЯ ГУМОРАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ПІСЛЯ ДІЇ АНТИГЕНІВ *P. AERUGINOSA* ТА *E. COLI* У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ**

У контрольних тварин двох вікових груп (3 і 22 місяці) різнилися лише показники С3-фрагмента комплементу і концентрація IgA. Після індукції запалення антигенами *P. aeruginosa* і *E. coli* у старих експериментальних тварин вміст С3-фрагмента комплементу в сироватці крові був більш вираженим, а у молодих тварин цей показник був знижений на 10 %. У молодих тварин зміна вторинного імунітету характеризувалася більш значним підвищенням дії на IgM інфекційних антигенів.

**Ключові слова:** первинний і вторинний гуморальний імунітет, інфекційні антигени, вікові категорії експериментальних тварин.

***Т.І. Kovalenko***

**FORMATION OF THE HUMORAL RESPONSE AFTER ACTION OF *P. AERUGINOSA* AND *E. COLI* ANTIGENS IN EXPERIMENTAL ANIMALS OF DIFFERENT AGES**

The indicators of complement C3 fragment and the concentration of IgA differed in control animals of the two age groups. After induction of inflammation of antigens *P. aeruginosa* and *E. coli* antigens in old experimental animals content C3-fragment of complement in blood serum was more pronounced than in younger experimental animals. And its rate was reduced by 10%. In young animals change of secondary immunity characterized by a significant increase in IgM to impact infectious antigens.

**Key words:** primary and secondary humoral immunity, infectious antigens, ages inflammation experimental animals.

*Поступила 15.01.15*

УДК 616-092:616.24-005

*С.І. Крижна, М.Є. Березнякова, О.М. Литвинова, Л.В. Карабут, О.Д. Жемела*  
*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

### ПРИСТОСУВАЛЬНО-КОМПЕНСАТОРНА РЕАКЦІЯ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЛЕГЕНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ

При мікроскопічному дослідженні в умовах гострої пневмонії відбувається неоднорідне порушення структури і функцій мікроциркуляторного русла легенів. Між вогнищем запалення і здоровими ділянками легенів виявлено руйнування стінок окремих вузьких капілярів. Площа альвеолярної стінки капіляра збільшена. На неушкоджених ділянках легенів, що знаходяться в тій же частині, що і вогнище, діаметр капілярів також значно збільшений. Ультраструктура аерогематичного бар'єра не порушена. Більша частина крові, що протікає через уражену запаленням частку легенів, іде в обхід вогнища пневмонії по збільшеній кількості функціонуючих капілярів.

**Ключові слова:** мікроциркуляторне русло, пневмонія, аерогематичний бар'єр.

В патогенезі запалення легеневої тканини суттєве місце посідають порушення в системі мікроциркуляції, які сприяють як розвитку ішемічних пошкоджень, так і подальшому прогресуванню запального процесу в легенях [1]. Разом з тим, при розвитку процесу запалення легені показники лінійної та об'ємної швидкості кровоплину в артерії і вені в більшості випадків незначно відрізняються від норми [2]. Співставлення цих даних вказує на перерозподіл при пневмонії дольового кровообігу, механізм якого до теперішнього часу недостатньо досліджений.

Метою роботи було дослідити процес легеневої мікроциркуляції і перерозподіл дольового кровообігу при гострій експериментальній пневмонії.

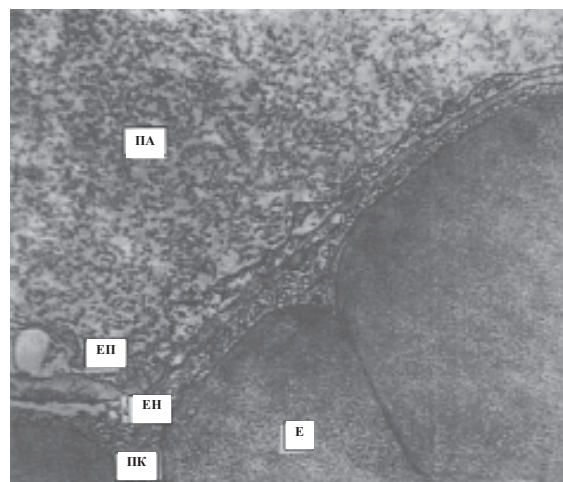
**Матеріал і методи.** Мікроциркуляцію легень вивчали на наркотизованих (пентабарбітал 40 мг/кг внутрішньоочеревинно) кроляч-самцях. Модель експериментальної пневмонії створювали введенням в трахею 0,3 мл осмоленого скипидару [3]. Дослідження проводили через 8, 16 і 24 год, що дозволило простежити особливості легеневої мікроциркуляції в різні періоди запалення. Мікроциркуляторне русло (МЦР) субплевральних відділів легенів вивчали за допомогою модифікованої методики прижиттєвої мікроскопії [4]. Результати біомікроскопічних досліджень доповнювали даними про ультраструктуру легенів, яку вивчали за допомогою електронного мікроскопа

© С.І. Крижна, М.Є. Березнякова, О.М. Литвинова та ін., 2015

ЕОМ-100 БР (Чехія) за звичайною методикою [5, 6].

**Результати.** Визначено, що в субплевральних відділах легенів кожна альвеола оточена мікросудинами, умовно названими широкими капілярами (рисунок), які утворюють єдиний сіткоподібний каркас. Вузькі капіляри покривають всю поверхню альвеоли. Проте в деяких альвеолах частина вузьких капілярів не функціонує і кровообіг в них відсутній.

Через 8 год після введення в трахею 0,3 мл осмоленого скипидару на окремих ділянках



Ультраструктура тканини легені кроля.  
 Осередок пневмонії: ПК – порожнина капіляра;  
 ПА – порожнина альвеоли;  
 Е – еритроцит; ЕП – альвеолярний  
 епітелій; ЕН – ендотелій легеневого капілярів

легенів капіляри розширюються. Циркуляція крові в них сповільнюється. Зміну діаметрів і форми широких і вузьких капілярів при зміні фаз дихального циклу не визначено. У вузьких капілярах іноді спостерігалася зміна напрямку кровообігу. При електронно-мікроскопічному дослідженні відмічається деструкція крист в мітохондріях окремих пневмоцитів і ендотеліальних клітин вузьких капілярів. Структура базальної мембрани не відрізняється від нормальної. Порожнини альвеол заповнені повітрям.

Через 16 год збільшується дилатація широких і вузьких капілярів. Зменшується протяжність функціонуючих альвеолярних капілярів (таблиця). При дослідженні ультраструктури легенів відмічено появу в порожнині альвеол невеликої кількості білкових преципітатів. Розвивається набряк базальної мембрани, ендотеліальних і епітеліальних клітин. Необхідно відмітити, що пошкодження легенів виражено нерівномірно.

Через 24 год виникає великий осередок запалення, в якому чітко виражені відмінності між центральною і периферичною частиною [4]. У центрі осередку виявляється набряк вісцеральної плеври, що супроводжується зниженням її прозорості. У зв'язку з цим за допомогою біомікроскопії можна було дослідити лише окремі фрагменти мікросудин. У широких і вузьких капілярах спостерігаються агрегація і стаз формених елементів крові. Межі стінок мікросудин стерті. Більший обсяг інформації в цих умовах отриманий за допомогою електронної мікроскопії. Відзначається заповнення альвеол ексудатом, що містить формені елементи крові і велику кількість білкових преципітатів. Має місце осередкове набухання альвеолярного епітелію. Більше виражена деструкція крист мітохондрій ендотеліальних клітин. У вузьких капілярах спостерігається скупчення лейкоцитів і руйнування тромбоцитів. У міру віддалення від центра вогнища пневмонії картина помітно змінюється. Часто зустрічаються окремі функціонуючі альвеоли, кількість яких поступово збільшується [7]. Однак діаметри широких і вузьких капілярів залишаються збільшеними. Кровообіг в капілярах уповільнений. В окремих вузьких капілярах відбувається більш часта, ніж у нормі, зміна його напрямку. Аналіз даних ультраструктури легенів показав, що клітини альвеолярного епітелію містять велику

кількість піноцитозних бульбашок. Мітохондрії мають просвітлений матрикс. Ядра епітеліальних клітин мають інвагінації. Перинуклеарний простір розширений. Ендотелій капілярів набряклий і містить велику кількість піноцитозних бульбашок. Базальна мембрана потовщена.

Між вогнищем запалення і здоровими ділянками легень розташовані ділянки емфіземи. Площа альвеолярної стінки збільшена. Широки і вузькі капіляри нерівномірно звужені, візуально відзначається уповільнення в них кровотоку. В окремих вузьких капілярах відбувається маятниковоподібний рух формених елементів крові. При електронно-мікроскопічному дослідженні виявлено руйнування стінок окремих вузьких капілярів. На неушкоджених ділянках легені, що знаходяться в тій же частці, що і вогнище пневмонії, діаметри широких капілярів залишаються дещо збільшеними. Щільність капілярної мережі на висоті вдиху менше, ніж у здорових тварин. Ультраструктура аерогематичного бар'єра не порушена. В неуражених запаленням частках легенів будова МЦР відповідає нормі.

**Обговорення результатів.** У зв'язку з відсутністю єдиної думки про будову стінки мікросудин, що умовно названі широкими капілярами [8], різні автори позначають їх або як магістральні (широкі, мультицелюлярні) капіляри [9], або як пре- і посткапіляри [10]. Формені елементи крові рухаються в цьому сіткоподібному каркасі, що створений широкими капілярами, швидким масивним потоком. Разом з вузькими капілярами вони формують аерогематичний бар'єр. Відзначено, що в деяких альвеолах частина вузьких капілярів не функціонує [11]. Кровообіг в них відсутній. У функціонуючих вузьких капілярах формені елементи крові рухаються один за одним з великою швидкістю. При виникненні перешкоди в капілярі (агломерація клітин, великий лейкоцит, звуження капіляра) формені елементи крові миттєво змінюють напрямок і рухаються в сусідні капіляри [12]. Такий рух вказує на високу функціональну мінливість і пристосованість МЦР легенів.

У період дихального циклу форма капілярної мережі змінюється. На висоті видиху вузькі капіляри мають звиту форму у вигляді клубочків і спіралей. Під час вдиху клубочки і спіралі вузьких капілярів розправляються і

## Кількісні параметри МЦР

Параметр	Об'єкт		
	здорова легеня	ділянка гіперемії	
Час після введення в трахею 0,3 мл осмоленого скипидару, год	8	8	16
	<i>Широкі</i>		
Діаметр, мкм	34,8±1,7	37,0±2,0	39,2±2,1*
Довжина, мкм	663,0±18,0	655,0±20,0	764,0±32,0*
Площа, мкм <sup>2</sup>	23100,0±900,0	24200,0±211,0	29950,0±2860,0*
	<i>Вузькі функцію</i>		
Довжина, мкм	690,0±34,0	675,0±42,0	469,0±43,0*
Площа, мкм <sup>2</sup>	4815,0±242,0	5565,0±388,0*	4240,0±245,0*
Площа альвеол, мкм <sup>2</sup>	17700,0±800,0	17400,0±1410,0	14000,0±250,0*

*Примітка.* \* $p < 0,05$  по відношенню до здорової легені.

покривають густою мережею поверхню альвеол. Отримані нами дані про ультраструктуру аерогематичного бар'єра у здорових тварин вказували на той же тип будови, що і у інших ссавців [8].

Через 8 год після введення в трахею 0,3 мл осмоленого скипидару на окремих ділянках легенів спостерігали зміни судинного кровотоку МЦР, що відповідає перебігу стадії альтерації та початку ексудації. Такі зміни підтверджені даними електронно-мікроскопічного дослідження.

Через 16 год перебіг запалення відповідає результатам отриманих даних гострого запалення (таблиця).

Через 24 год спостерігається сформований великий осередок запалення, в якому в порівнянні з контролем чітко виражені відмінності МЦР структури тканини легенів та плеври у центральних і периферичних частинах. Стадії ексудації відповідають дані щодо заповнення альвеол ексудатом, який містить формені елементи крові і велику кількість білкових преципітатів. Отримані дані за допомогою електронної мікроскопії підтверджують ультраструктурні порушення клітинних елементів тканини легенів, що мають забезпечувати її нормальне живлення та функціонування. Наявність таких деструктивних змін тканини легенів (наявність у альвеолоцитах піноцитозних бульбашок, порушення мітохондріального матриксу та зміни структури ядер-

ної мембрани епітеліальних клітин, набряк базальної мембрани) на тлі виражених порушень МЦР (у вузьких капілярах скупчення лейкоцитів і руйнування тромбоцитів, діаметри широких і вузьких капілярів збільшені, кровообіг уповільнений з ознаками зміни його напрямку) свідчить про порушення проникності аерогематичного бар'єра і розвиток інтерстиціального набряку.

Описані зміни МЦР і тканини легенів при віддаленні від місця запалення помітно зменшувалися та відокремлювалися ділянками емфіземи. Такий перехід характеризувався нерівномірно звуженими, широкими і вузькими капілярами та візуально уповільненням в них кровотоку. На тлі руйнування стінок окремих вузьких капілярів, зміни діаметра судин і потовщення їх базальної мембрани, а також деяких ознак порушеного кровообігу внаслідок маятникоподібного руху формених елементів крові в цілому ультраструктура аерогематичного бар'єра на даних ділянках легенів переважно не порушена і МЦР відповідає нормі.

Отже, при гострій пневмонії відбувається неоднорідне порушення структури і функції МЦР легенів. В осередку пневмонії переважають запальні та деструктивні зміни мікросудин, на оточуючих його ділянках – компенсаторні. Сіткоподібна будова МЦР легенів і швидка зміна напрямку кровотоку в мікросудинах, що підходять до вогнища запалення, дозволяють

легенів при пневмонії ( $M \pm m$ )

дослідження			
центр осередку пневмонії	периферична зона ділянки пневмонії	ділянки емфіземи	ділянки, розташовані в ураженій запаленням частці легені
24	24	24	24
<i>капіляри</i>			
42,6±1,8*	40,7±1,7*	33,6±0,6	39,0±1,6*
807,0±23,0*	782,0±23,0*	1030,0±30,0*	740,0±29,0*
34378,0±2430,0*	31830,0±2260,0*	34600,0±1400,0	28860,0±2700,0*
<i>нулючі капіляри</i>			
279,0±65,0*	380,0±24,0*	420,0±7,0*	890,0±63,0*
2760,0±400,0	4190,0±250,0*	2940,0±790,0*	6230,0±210,0
13000,0±700,0*	11700,0±700,0*	41900,0±2600,0*	18500,0±1600,0

думати, що більша частина крові, що протікає через ушкоджену запаленням частину легені, йде в обхід вогнища пневмонії по збільшеній кількості функціонуючих капілярів.

**Висновки**

1. В осередку пневмонії переважають структурні зміни мікросудин, на ділянках, що оточують вогнище, – компенсаторні.

2. При виникненні перешкоди в капілярах (агломерація клітин, звуження, розширення капілярів, великий лейкоцит) формені елементи крові змінюють напрямок руху і проникають в здорові капіляри. Це вказує на високу функціональну мінливість і пристосованість мікроциркуляторного русла легенів в умовах запалення.

**Література**

1. *Гриппи М.А.* Патолофізіологія легких: 3-е изд., испр. / М.А. Гриппи. – Москва–Санкт-Петербург: Изд-во БИНОМ – Невский Диалект, 2001. – 318 с.
2. *Провоторов В.М.* Исследование состояния микроциркуляции у больных пневмонией / В.М. Провоторов, О.В. Великая, Н.В. Астанина // Журнал теоретической и практической медицины. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 134–135.
3. *Чучалин А.Г.* Одышка. Патолофізіологіческие и клинические аспекты / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 6–16.
4. *Провоторов В.М.* Прогнозирование тяжелого течения пневмонии по индексу микроциркуляции / В.М. Провоторов, О.В. Великая, Н.В. Астанина // Журнал теоретической и практической медицины. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 285–286.
5. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета данных прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. *Бурдули Н.П.* Изменение состояния микроциркуляции и плазменного звена гемостаза под действием низкоинтенсивного лазерного излучения у больных пневмонией / Н.П. Бурдули, Н.Г. Пилюева, Т.В. Джабишвили // Лазерная медицина. – 2008. – № 4. – С. 17–21.
7. *Внутренние болезни: руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учеб. пособие / под ред. В.И. Подзолкова.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 640 с.
8. *Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 5-е изд. / под ред. Б.И. Шулуток, С.В. Макаренко.* – СПб.: Медкнига ЭЛБИ-СПб, Ренкор, 2009. – 704 с.
9. *Пилюева Н.Г.* Коррекция нарушений микроциркуляции у больных пневмонией путем проведения низкоинтенсивной лазерной терапии / Н.Г. Пилюева // Казанский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 26–29.

10. *Wunderink R.G.* Pneumonia / R.G. Wunderink, G.M. Mutlu // Encyclopedia of respiratory medicine. The Boulevard, Langford Lane, Kidlington – Oxford, UK. – 2006. – Vol. 3. – P. 402–407.

11. The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение / гл. ред. Марк Х. Бирс; пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. – СПб.: Литтерра, 2011. – 369 с.

12. *Ochsner J.* Overview of lower respiratory tract infections: Diagnosis and Treatment / J. Ochsner // Pharmacol. Rev. – 2002. – № 4. – P. 227–233.

***С.И. Крыжняя, М.Е. Березнякова, О.Н. Литвинова, Л.В. Карabut, О.Д. Жемела***  
**ПРИСПОСОБИТЕЛЬНО-КОМПЕНСАТОРНАЯ РЕАКЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМНИИ**

При микроскопическом исследовании в условиях острой пневмонии происходит неоднородное нарушение структуры и функций микроциркуляторного русла легких. Между очагом воспаления и здоровыми участками легких обнаружено разрушение стенок отдельных узких капилляров. Площадь альвеолярной стенки капилляра увеличена. На неповрежденных участках легких, находящихся в той же части, что и очаг, диаметр капилляров также значительно увеличен. Ультраструктура аэрогематического барьера не нарушена. Большая часть крови, протекающей через пораженную воспалением долю легких, идет в обход очага пневмонии по увеличенному количеству функционирующих капилляров.

***Ключевые слова:*** микроциркуляторное русло, пневмония, аэрогематический барьер.

***S.I. Kryzhna, M.E. Bereznyakova, O.N. Litvinova, L.V. Karabut, O.D. Zhemela***  
**ADAPTIVE COMPENSATORY REACTIONS MICROCIRCULATION OF LUNGS DUE TO EXPERIMENTAL PNEUMONIA**

Microscopic examination of acute pneumonia showed heterogeneous disorders in the structure and function of the lung microcirculation. Between the inflammatory focus and healthy portions the lungs revealed the destruction of the walls of the individual narrow capillaries. The area of the alveolar capillary wall is increased. Diameter of capillaries is also significantly increased, which located on the undamaged sections of lung. The ultrastructure of blood barrier is not broken. Most of the blood flowing through the affected lung inflammation share, bypasses the focus of pneumonia through increased number of functioning capillaries.

***Key words:*** microcirculation, pneumonia, blood barrier.

*Поступила 13.02.15*



УДК 612.465.084.1:616-002.1

*Л.М. Марченко, Т.П. Говоруха, І.І. Кондаков, М.В. Рєпін, Т.М. Юрченко,  
В.І. Строна, О.Ф. Брусенцов*

*Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків*

## **ВПЛИВ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

Введення кріоконсервованого аlogenного екстракту плаценти на ранніх термінах токсичної ниркової недостатності поліпшує функціональні показники та стан ультраструктури тканин нирки до 8-го тижня після введення гліцерину, запобігає розвитку хронічної ниркової недостатності.

**Ключові слова:** *гліциринова модель ниркової недостатності, кріоконсервований екстракт плаценти, ультраструктура.*

Зважаючи на актуальність проблеми гострої та хронічної ниркової недостатності (ГНН і ХНН), зростаючи потребу в розробці рекомендацій щодо профілактики та лікування цих хвороб, дослідники приділяють значну увагу новим підходам до корекції функціональних і морфологічних змін тканини нирки [1, 2]. Експериментальні дані свідчать, що аlogenна кріоконсервована плацента, яка введена тваринам при експериментально викликаному запаленні, атеросклерозі та гіпотиреозі, здатна в терміни від одного до трьох тижнів коригувати ці патологічні стани, впливаючи на головні ланки патогенезу модельних захворювань [3].

Метою даної роботи було дослідження ультраструктури нирок щурів після введення аlogenного кріоекстракту плаценти на тлі експериментальної токсичної ниркової недостатності.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 25 нелінійних білих щурах-самцях 4-місячного віку. Ниркову недостатність викликали шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 50%-вого розчину гліцерину в дозі 10 мл на 1 кг маси тіла [2]. Тварин поділили на три групи: 1-ша група – інтактні щури (n=5); 2-га група – тварини з моделлю ниркової недостатності (n=10); 3-тя – щури з моделлю ниркової недостатності, яким через один тиждень після введення гліцерину (стадія шокової нирки) три рази (з перервою один день) внутрішньом'язово вводили 0,5 мл аlogenного кріоекстракту плаценти (n=10). Тварин 2-ї та 3-ї груп виводили з експерименту через три

тижні (олігоурична стадія розвитку ГНН) і вісім тижнів (стадія формування інтерстиціального нефриту, який є основою ХНН) [4]. Кріоконсервований екстракт плаценти виготовляли за методом [5]. Тварин усіх груп містили в обмінні клітки і збирали сечу в умовах спонтанного діурезу протягом доби, в пробах сечі і крові визначали рівень креатиніну. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації і каналцеву реабсорбцію [6]. Для електронно-мікроскопічних досліджень фрагменти нирок фіксували глутаровим альдегідом і тетроксидом осмію, містили в епон-аралдит. Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім і основним фуксином. Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю. Ультраструктуру клітин вивчали за допомогою електронного мікроскопа AT SELi (м. Суми) при прискорювальній напрузі 75 кВ. Всі експерименти проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів над тваринами», схвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) Отримані результати статистично обробили.

**Результати.** Відомо, що гліцерин – це осмотичний діуретик, який знижує реабсорбцію іонів натрію в дистальних відділах нефрону. При інтоксикації гліцерином спостерігається швидкий розвиток симптоматики ГНН, в основі патогенезу якої лежить здатність високих концентрацій осмотично активних речовин викликати вазоконстрикцію ниркових артеріол з розвитком ішемії мозкової речовини [7].

© Л.М. Марченко, Т.П. Говоруха, І.І. Кондаков та ін., 2015

Аналіз напівтонких зрізів кори нирки щурів через три тижні після введення гліцерину свідчив про розвиток тубулярної нефропатії з мінімальними змінами клубочків, що характерні для олігоуричної стадії ГНН. Некроз епітелію каналців з розпадом клітин, зморщуванням ядер носив фокальний характер. Довкола вогнищ некрозу спостерігалася запальна реакція інтерстицію з лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією. У щурів, що піддавалися лікуванню алогенним кріоекстрактом плаценти, через один тиждень після його введення на тлі ГНН також спостерігалася осередковий некротичні зміни каналцевого епітелію.

При електронно-мікроскопічному дослідженні виявлялися сегментарні пошкодження капілярних петель клубочків у вигляді колапсу (рис. 1, а), збільшення мезангіального матриксу, реактивного стану ендотеліоцитів, які облітерували просвіт капіляра (рис. 1, б).

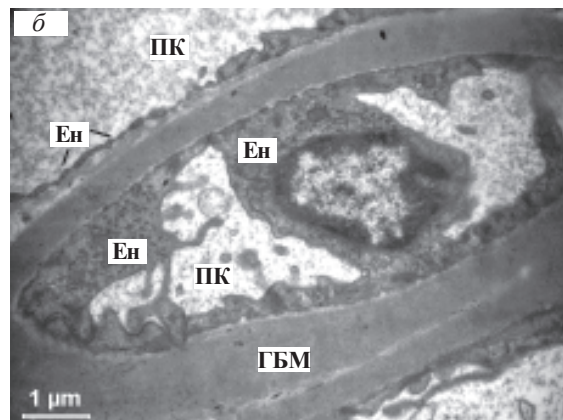
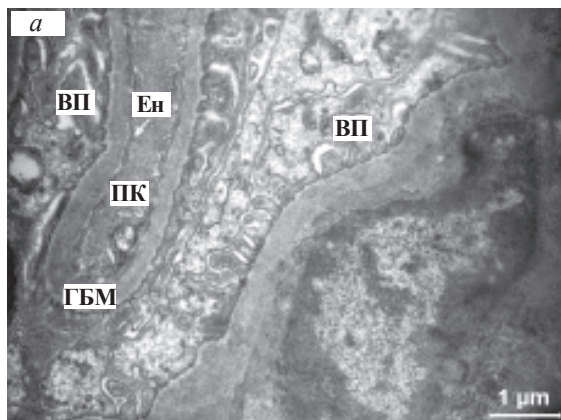


Рис. 1. Ультраструктура фрагментів ниркових клубочків щура через 3 тижні після введення гліцерину: а – колапс капілярних петель у нирковому клубочку; б – реактивний стан ендотелію кровоносного капіляра. ПК – просвіт капіляра; Ен – ендотелій; ВП – відросток подоциту; ГБМ – гломерулярна базальна мембрана

Базальні мембрани капілярів були нерегулярно потовщені. Мезангіальні клітини містили набряклі мітохондрії з електронно-світлим матриксом. Спостерігалася інтерпозиція мезангію. Зміни подоцитів виявлялися в осередковій втраті педикул і оголенні гломерулярної базальної мембрани. Крім того, тіла і відростки подоцитів також містили набряклі мітохондрії, вакуолі, мієліноподібні структури.

Епітелій ниркових каналців поза зонами повного некрозу і запалення характеризувався структурними ознаками різного ступеня дистрофічних і регенераторних процесів. Так,

епітеліоцити проксимального відділу нефрону, найбільш схильні до прямої дії нефротоксичних речовин, містили білкові, гіалінові і ліпідні краплі, вакуолі з пластинчастим вмістом (рис. 2).

Спостерігалася також розширення цистерн агранулярного ендоплазматичного ретикулула. Ультраструктура мітохондрій свідчила про напружене функціонування цих органел: прояснення матриксу, дисоціацію і навіть локальну деструкцію крист. У деяких дистальних каналцях спостерігалася розширення міжклітинних стиків з утворенням великих вакуолей в базальній частині клітин. До компенсаторно-регенераторних змін можна віднести появу двоядерних епітеліоцитів проксимальних каналців (рис. 3, а), агрегацію мітохондрій в клітинах дистального відділу, наявність химерних форм мітохондрій (рис. 3, б), утворення гігантських лізосом в епітеліоцитах проксимальних каналців (рис. 3, в). У міжканалцевому інтерстиції спостерігалася лімфоцитарно-гістіоцитарна інфільтрація.

У мозковій речовині нирки епітелій деяких збиральних трубочок характеризувався гіпертрофією комплексу Гольджі, розширенням цистерн гладкого ендоплазматичного ретикулула, локальною дисоціацією крист мітохондрій, розширенням міжклітинних контактів. Необхідно відзначити, що і тут виявлялися двоядерні епітеліоцити після введення алогенного кріоекстракту плаценти.

Аналіз напівтонких зрізів нирок щурів через вісім тижнів після введення гліцерину і шести тижнів після курсу лікування алогенним кріоекстрактом плаценти свідчив про

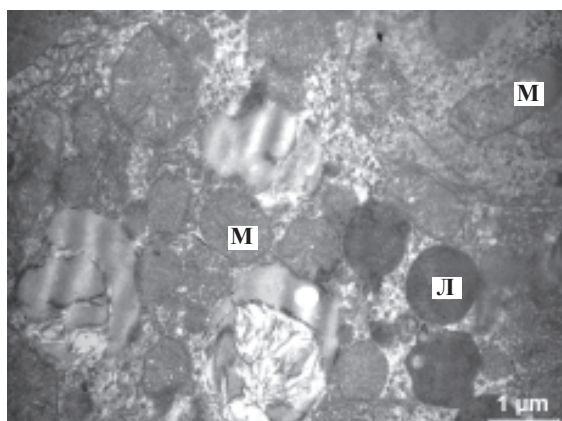


Рис. 2. Ліпідні і білкові включення в цитоплазмі епітеліоцита проксимального каналця кори нирки щура через 3 тижні після введення гліцерину.  
М – мітохондрії; Л – лізосоми

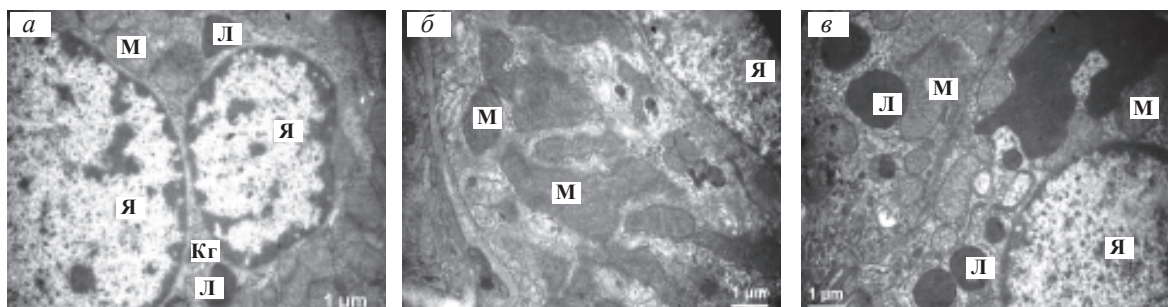


Рис. 3. Компенсаторно-регенераторні зміни епітеліоцитів головних відділів нефронів щура через 3 тижні після введення гліцерину і 1 тиждень після лікування КЕП:  
а – двуждерний епітеліоцит проксимального відділу; б – агрегація мітохондрій епітеліоцита дистального відділу; в – гігантські лізосоми в епітеліоциті проксимального каналця.  
Я – ядро; М – мітохондрії; Л – лізосоми; КГ – комплекс Гольджі

нормалізацію структури більшої частини каналців і клубочків кори нирки за наявності одиничних вогнищ дистрофічних змін і некрозу епітелію, лімфоцитарно-гістіоцитарної інфільтрації інтерстицію, повнокров'я, розширення міжканалцевих кровоносних і лімфатичних капілярів.

Електронно-мікроскопічним дослідженням клітин і гломерулярних базальних мембран клубочків кори нирки не виявлено дистрофічних уражень. Капілярний ендотелій відповідав нормі. Ультраструктура відростків подоцитів характеризувалася наявністю педикул, що прилягали до базальної мембрани капілярів з типовою будовою. Цитоплазма їх була електронно-світлою, містила дрібні мітохондрії, короткі цистерни ендоплазматичного ретикулула, фібрилярні структури. Зустрічалися одиничні випадки гіпертрофії і гіперплазії мезангія, що приводило до його інтерпозиції, яку можна інтерпретувати і як залишкові явища

при хронізації ниркової недостатності і як регуляторний момент у репаративній регенерації клітин [7].

Канальцевий епітелій головних відділів демонстрував в основному ознаки гіпертрофії і напруженого функціонування, зрідка спостерігалися явища дистрофічного характеру. Так, епітеліоцити більшості проксимальних каналців містили ядра, заповнені еухроматином, з ядерцями глобулярно-фібрилярної природи примембранної локалізації. Мікроворсинки на апікальному полюсі клітин утворювали щільну щіткову облямівку. Цитоплазма клітин була багата крупними лізосомами, електронно-щільними гранулами, вакуолями (рис. 4, а).

В базальній частині клітин спостерігалося розширення базальних складок плазмолем-

ми і міжклітинних проміжків. У частини клітин проксимальних відділів спостерігалося значне прояснення цитоплазми і ущільнення матриксу мітохондрій. В багатьох клітинах виявлена гіпертрофія мітохондрій з везикулярними кристами і розширення цистерн гладкого ендоплазматичного ретикулула (рис. 4, б).

Епітеліоцити дистального відділу нефрону містили крупні вакуолі як ознаку білкової дистрофії і результат гіпоксії цих клітин (рис. 5, а). Необхідно відзначити виявлене розширення каналцевих базальних мембран, їх розпушування (рис. 5, б).

Отже, на етапі олігоурічної стадії ГНН через 3 тижні після введення гліцерину розвивалася тубулярна нефропатія з мінімальними ультраструктурними змінами клубочків і запаленням інтерстицію. Введення алогенного кріоекстракту плаценти на 2-му тижні нефротоксичної ГНН покращує стан ультраструк-

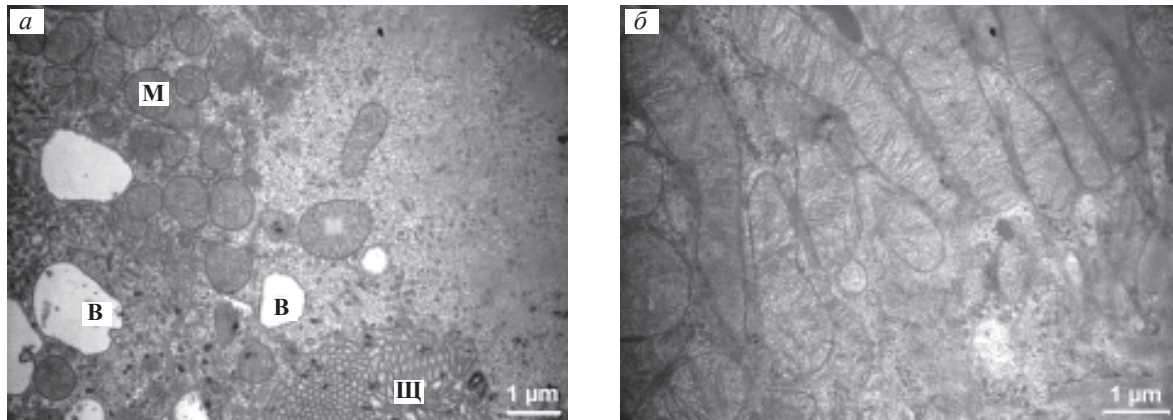


Рис. 4. Ультраструктура епітеліоцитів проксимальних каналців кори нирки щура через 8 тижнів після введення гліцерину і 6 тижнів після лікування КЕП:  
 а – апікальний полюс; б – гіпертрофія мітохондрій в базальній частині клітини.  
 М – мітохондрії; Щ – щіткова облямівка; В – вакуолі

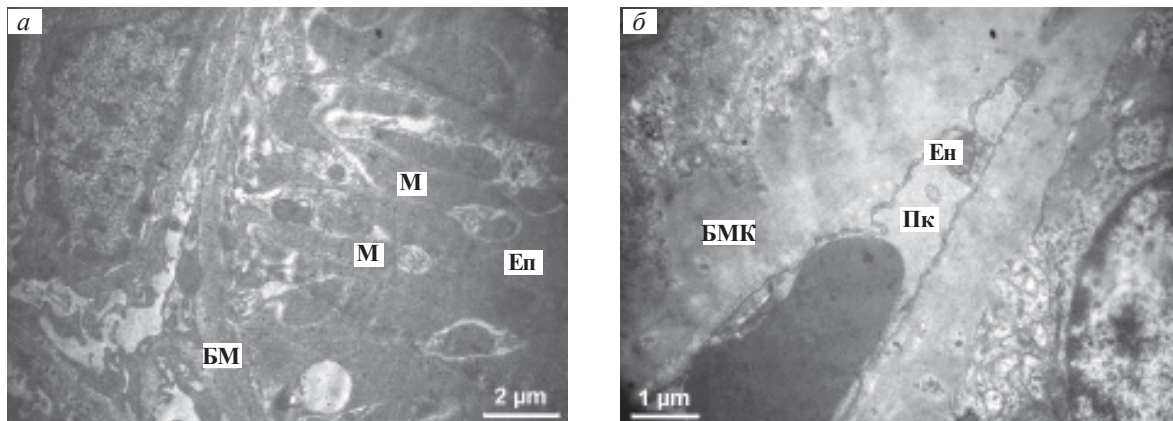


Рис. 5. Фрагмент епітеліоцита дистального відділу нефрону (а) та розширення каналцевих базальних мембран (б) кори нирки щура через 8 тижнів після введення гліцерину і 6 тижнів після лікування КЕП.  
 Пк – просвіт кровоносного капіляра; БМ – базальна мембрана каналця.  
 М – мітохондрії; Ен – ендотелій; Еп – епітеліоцит

тури нирки через вісім тижнів після введення гліцерину, затримує розвиток інтерстиціального нефриту, який є основою ХНН.

Дослідження функціонального стану нирок показали, що введення алогенного кріоекстракту плаценти покращувало показники вже на 3-й тиждень експерименту: зниження рівня креатиніну крові, підвищення рівня креатиніну сечі, швидкість клубочкової фільтрації [8]. На 8-му тижні показники добового діурезу та

швидкості клубочкової фільтрації були вище, ніж у попередньому терміні, але нижче рівня інтактного контролю.

Таким чином, введення кріоконсервованого екстракту алогенної плаценти в ранні терміни розвитку ниркової недостатності (на стадії «шокової нирки») поліпшує функціональні показники нирок, попереджує зміни ультраструктури тканин, затримує перехід до хронічної ниркової недостатності.

## Література

1. Казаченко А.В. Протекторная и регенерационная терапия при остром и хроническом повреждении почки: автореф. дис. ...докт. мед. наук / А.В. Казаченко. – М., 2009. – 41 с.
2. Экспериментальная оценка новых технологий профилактики и лечения почечной недостаточности / В.И. Кирпатовский, А.В. Казаченко, Е.Ю. Плотников и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2–3. – С. 33–39.

3. Грищенко В.И. Новые криобиологические технологии получения клеточных и тканевых фетоплацентарных трансплантатов и их использование в медицине / В.И. Грищенко, Т.Н. Юрченко, О.С. Прокопюк // Трансплантология. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 123–129.

4. Ультроструктура і функціональні особливості нирок шурів при моделюванні токсичної гострої ниркової недостатності / Т.М. Юрченко, Т.П. Говоруха, Л.М. Марченко та ін. // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 3 (56). – С. 49–53.

5. Грищенко В.И. Заготівля, криоконсервування плацентарної тканини і її клінічне застосування: Метод. рекомендації / В.И. Грищенко, О.С. Прокопюк, І.Ю. Кузьміна. – Харків, 1996. – 15 с.

6. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайск. книжн. изд-во, 1972. – 199 с.

7. Тареев Е.М. Клиническая нефрология / Е.М. Тареев. – М.: Медицина. – 1993. – Т. 1. – 688 с.

8. Юрченко Т.Н. Ренальные эффекты при введении криоэкстракта плаценты на фоне экспериментальной почечной недостаточности / Т.Н. Юрченко, И.И. Кондаков, В.И. Строна // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 75–78.

**Л.Н. Марченко, Т.П. Говоруха, И.И. Кондаков, Н.В. Репин, Т.Н. Юрченко, В.И. Строна, А.Ф. Брусенцов**

#### **ВЛИЯНИЕ КРИОЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Введение криоконсервированного аллогенного экстракта плаценты на ранних сроках токсической почечной недостаточности улучшает функциональные показатели и состояние ультроструктуры тканей почки к 8-й неделе после введения глицерина, препятствует развитию хронической почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** глицериновая модель почечной недостаточности, криоконсервированный экстракт плаценты, ультроструктура.

**L.N. Marchenko, T.P. Govorukha, I.I. Kondakov, N.V. Repin, T.N. Yurchenko, V.I. Strona, A.F. Brusentsov**

#### **EFFECT OF PLACENTA CRYOEXTRACT ON ULTRASTRUCTURE OF KIDNEYS IN EXPERIMENTAL RENAL INSUFFICIENCY**

Effect of cryopreserved allogeneic placenta extract at early terms of toxic renal insufficiency improves functional indices and state of ultrastructure of kidneys' tissues to the 8th week after glycerol introduction, prevents the development of chronic renal insufficiency.

**Key words:** glycerol model of renal insufficiency, cryopreserved placenta extract, ultrastructure.

*Поступила 20.10.14*

УДК 615.835.3

*О.Г. Матрошилін, В.М. Філь, С.В. Пецюх\***Дрогобицький державний педагогічний університет імені Івана Франка,  
\*Медико-реабілітаційний центр «Перлина Прикарпаття» МВС України, м. Дрогобич***ЗАСТОСУВАННЯ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ В КОМПЛЕКСНІЙ  
САНАТОРНО-КУРОРТНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ**

Встановлено позитивний вплив гіпербаричної оксигенації на клінічний перебіг і нормалізацію клініко-лабораторних показників функції печінки хворих на хронічний гепатит у поєднанні з фізичними лікувальними чинниками в умовах комплексної санаторно-курортної реабілітації. Отримані результати дослідження є основою для обґрунтування практичного застосування гіпербаричної оксигенації в умовах комплексної санаторно-курортної реабілітації, що сприяє підвищенню ефективності відновного лікування хворих з даною патологією.

**Ключові слова:** *гіпербарична оксигенація, хронічний гепатит, санаторно-курортна реабілітація.*

Хронічна патологія печінки є однією із найважливіших проблем медицини [1, 2].

Основним принципом терапії хворих на хронічний гепатит є обмеження медикаментозного навантаження на печінку та його побічної дії у зв'язку зі зниженням в ній активності основних метаболічних процесів, що вимагає розробки нових методів реабілітації, які дозволять підвищити ефективність відновного лікування хворих з даною патологією [3–5].

На даний час перспективним методом лікування і реабілітації хворих на хронічний гепатит є включення в комплексну терапію гіпербаричної оксигенації [6–8]. Представлені в літературі дані про ефективність застосування гіпербаричної оксигенації в реабілітації хворих з цією патологією є суперечливими. Тому метою роботи була оцінка ефективності застосування в комплексній санаторно-курортній реабілітації хворих оксигенобаротерапії в поєднанні з лікувальними факторами курорту Трускавець.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням знаходилося 23 хворих з хронічним гепатитом у віці від 34 до 53 років (10 чоловіків і 13 жінок) з тривалістю захворювання до 10 років. Клініко-лабораторні методи дослідження включали комплексне ультразвукове обстеження гепатобіліарної системи на фонографі марки Toshiba-140AS (Японія) триплетними датчиками з частотою 3,75–7,00 МГц та біохімічний аналіз крові загальноприйнятими уні-

фікованими методами [9] з визначенням показників функції печінки (загальний білок і його фракції, рівень загального білірубину і його фракцій, активність трансаминаз (АлАТ, АсАТ) глютамілтранспептидази, холестерину та тимолової проби. Рівень достовірності лабораторної діагностики встановлювали при  $p = 0,05$  [10].

Сеанси гіпербароокситерапії проводили з використанням стаціонарної барокамери ПДК-3 при атмосферному тиску кисню 81 – 202 кПа [11]. Дозу гіпербаричного кисню (ГБК) здійснювали індивідуально для кожного хворого за формулою

$$\text{ГБК} = (T_1 + T_2) \cdot p,$$

де  $T_1$  – час ізопресії, год;  $T_2$  – середній час компресії і декомпресії, год;  $p$  – тиск у барокамері в режимі ізопресії, із урахуванням віку, даних ЕКГ-дослідження, клініко-лабораторних показників функції печінки [12]. Тривалість сеансу гіпербаротерапії становила від 40 до 60 хв на курс лікування (6–8 процедур).

Отримані дані статистично обробили [10, 13].

Комплексна санаторно-курортна реабілітація терміном 21 день включала щадно-тренувальний режим санаторної реабілітації, лікувальне харчування (дієта № 5), застосування ЛФК у формі ранкової гігієнічної гімнастики, лікувальної гімнастики, теренкуру (маршрути № 1, 2), внутрішній прийом мінеральної води джерела «Нафтуся» з розрахунку 3,0–3,5 мл на 1 кг маси тіла температурою 37–40 °С за 60–90 хв до або після прийняття їжі в залежності від сек-

© О.Г. Матрошилін, В.М. Філь, С.В. Пецюх, 2015

реторної та кислотоутворювальної функції шлунка тричі на день або дрібно (6 разів на день), мінеральні (хлоридно-натрієві) ванни температурою 37 °С з експозицією до 10 хв на курс лікування (10–12 ванн), озокеритові аплікації за мітинговою схемою на ділянку правого підребер'я та сегментарно, включаючи рівень Th<sub>9</sub>–Th<sub>11</sub>, температурою 38–42 °С з експозицією 20–30 хв на курс лікування (8–10 процедур) і при супутніх захворюваннях процедури апаратної фізіотерапії.

**Результати та їх обговорення.** При первинному анамнестичному і об'єктивному обстеженні хворих були виявлені наступні клінічні симптоми: астеновегетативний (скарги на загальну слабкість, підвищену втому) у 17 хворих (74,0 %); диспептичний (скарги на періодичну нудоту, відрижку повітрям, метеоризм, нестійкий стілець) у 15 хворих (65,2 %); у 14 хворих (61 %) об'єктивно виявлено збільшення печінки, що було підтверджено даними ехографії.

При первинному клініко-лабораторному дослідженні у 19 хворих (82,6 %) спостерігалось підвищення активності трансаминаз (АлАТ, АсАТ), загального білірубину, його фракцій та тимолової проби, у 14 хворих (61,0 %) підвищення гамма-глутамінтранспептидази та диспротеїнемія: збільшення вмісту глобулінів, зменшення кількості альбумінів, що вка-

зувало на наявність хронічного процесу в печінці.

З метою визначення ефективності застосування гіпербароокситерапії в комплексній санаторно-курортній реабілітації хворі були поділені на основну групу (11 пацієнтів), яка отримувала сеанс гіпербароокситерапії, та контрольну (12 пацієнтів), в комплексну санаторно-курортну реабілітацію яких не включали гіпербароокситерапію.

В результаті проведеної комплексної реабілітації спостерігалось покращення об'єктивних і клініко-лабораторних показників хворих основної та контрольної груп, проте у 8 хворих основної групи (72,7 %), які отримували сеанс гіпербаричної оксигенації, клінічні ознаки захворювання (загальна слабкість, нудота, здуття живота, печія) зазнали зменшення на (12±2) дні реабілітації, а у 5 хворих контрольної групи (41,7 %) зменшення клінічних ознак захворювання відмічались на (18±3) дні після початку реабілітації, у 4 хворих основної групи (11,1 %) було відмічено зменшення гепатомегалії.

У хворих, які отримували сеанс гіпербароокситерапії, виявлено також більш виражені позитивні зміни біохімічних показників крові у порівнянні з хворими контрольної групи, які отримували традиційний комплекс реабілітаційних заходів (таблиця).

#### Біохімічні показники крові хворих на хронічний гепатит до і після реабілітації

Показник	До реабілітації		Після реабілітації	
	контрольна група	основна група	контрольна група	основна група
Загальний білок, г/л	61,6±2,1*	63,2±2,0*	68,8±2,0*	74,4±2,1*
Глобуліни, г/л	41,4±1,7*	40,2±1,6*	38,0±1,6*	31,0±1,6*
α <sub>1</sub> , %	4,2±0,5*	3,9±0,4*	3,9±0,4*	3,2±0,5*
α <sub>2</sub> , %	9,7±0,2 <sup>#</sup>	8,2±0,3 <sup>#</sup>	8,0±0,5	7,3±0,6*
β, %	15,4±0,7 <sup>#</sup>	14,5±0,6*	11,1±0,6*	8,2±0,5 <sup>#</sup>
γ, %	27,4±0,7 <sup>#</sup>	26,3±0,1 <sup>#</sup>	20,4±0,6*	16,3±0,8*
Альбуміни, г/л	32,5±0,9*	30,4±0,6*	37,3±1,0*	43,2±1,1*
Білірубін загальний, мкмоль/л	47,4±2,4 <sup>#</sup>	46,3±0,9 <sup>#</sup>	28,3±1,7*	16,8±1,3 <sup>#</sup>
Білірубін непрямий, мкмоль/л	22,6±2,0 <sup>#</sup>	24,6±0,4 <sup>#</sup>	11,5±1,8*	7,7±0,3 <sup>#</sup>
Білірубін прямий, мкмоль/л	9,4±1,8 <sup>#</sup>	9,8±2,0 <sup>#</sup>	6,2±0,5*	2,8±0,03 <sup>#</sup>
Активність АлАТ, мкмоль/(л·год)	1,51±0,13 <sup>#</sup>	1,54±0,12*	1,02±0,07 <sup>#</sup>	0,80±0,5*
Активність АсАТ, мкмоль/(л·год)	1,29±0,02 <sup>#</sup>	1,19±0,01 <sup>#</sup>	0,59±0,02*	0,46±0,02*
Тимолова проба, Од.	8,3±1,0 <sup>#</sup>	9,4±0,5 <sup>#</sup>	6,4±0,8*	3,3±0,2*
ГГТП, Од.	5,9±0,4*	6,8±0,2*	3,5±0,2*	2,2±0,3*
Холестерин, ммоль/л	9,3±0,1 <sup>#</sup>	8,1±0,2 <sup>#</sup>	6,2±0,1 <sup>#</sup>	4,3±0,2 <sup>#</sup>

Примітка. \*p<0,05; # p<0,01.

Отримання найбільшого ефекту при застосуванні гіпербаричної оксигенації в комплексній санаторно-курортній реабілітації хворих на хронічний гепатит можна пояснити стимулюючою дією кисню, який підвищує активність ключових ферментів тканинного дихання, нормалізує перекисне окиснення ліпідів – один із важливих механізмів регулювання стану клітинних мембран гепатоцитів, та активує антиоксидантну здатність печінки, зменшує інтенсивність запального мезинхімального синдрому [10, 11].

Отже, в комплекс санаторно-курортної реабілітації хворих на хронічний гепатит доцільно включати процедури гіпербароокситерапії, лікувальна дія якої базується на покращенні метаболічних процесів у печінці, що сприяє

скороченню термінів її відновлення у порівнянні з хворими, які отримують традиційний комплекс реабілітаційних засобів.

### Висновки

1. Застосування гіпербароокситерапії в комплексній санаторно-курортній реабілітації хворих з хронічним гепатитом завдяки її позитивному впливу на основні механізми розвитку патологічного процесу сприяє більш швидкій регресії клінічних проявів захворювання і нормалізації біохімічних показників порушення функцій печінки.

2. Отримані результати дослідження реабілітації хворих на хронічний гепатит із застосуванням гіпербаричної оксигенації дають підстави до її використання в комплексній санаторно-курортній реабілітації.

### Література

1. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія. – 2000. – № 2. – С. 53–55.
2. Марієвський В.Ф. Проблема гепатиту в Україні / В.Ф. Марієвський, А.О. Гураль // Журнал практ. лікаря. – 1999. – № 3. – С. 2–9.
3. Возианова Ж.И. Хронические гепатиты: актуальность и особенности / Ж.И. Возианова, М.М. Городецкий // Фармновости. – 1998. – № 3–4. – С. 37–40.
4. Ивашкин В.Т. Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т. Ивашкин, А.С. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 2002. – № 1. – С. 4–9.
5. Харченко Н.В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы / Н.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2000. – № 1. – С. 50–54.
6. Актуальні питання експериментального і клінічного використання баротерапії. Тез. доп. на I Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 7–8 червня 1995 р. – Дніпропетровськ, 1995. – 122 с.
7. Руководство по гипербарической оксигенации (теория и практика клинического применения) / А.Ю. Аксельрод, Л.Д. Ашурова, Н.Н. Бажанов и др.; под ред. С.Н. Ефуни. – М.: Медицина, 1986. – 416 с.
8. Тождо Б.Ф. Гипербарическая оксигенация в лечении некоторых форм гепатопатий / Б.Ф. Тождо : автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 1991. – 21 с.
9. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени / А.И. Хазанов. – М.: Медицина, 1988. – 272 с.
10. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
11. Гіпербарична оксигенація при комплексному санаторно-курортному лікуванні хворих : Методичні рекомендації ; за ред. В.М. Грінченко, І.Т. Шимонко. – Трускавець, 2000. – 15 с.
12. Гіпербароокситерапія / П.М. Чуєв, А.С. Владика, К.П. Воробйов; за ред. П.М. Чуєва. – Одеса: Одеськ. держ. мед. ун-т, 1999. – 187 с.
13. Боровиков В.П. Statistica – статистический анализ и обработка данных в среде WINDOWS / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М.: Информ.-изд. дом Филинь, 1997. – 608 с.

**А.Г. Матрошилин, В.М. Филь, С.В. Пецюх**

### ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Установлено положительное влияние гипербарической оксигенации на клиническое течение и нормализацию клинико-лабораторных показателей функции печени больных хроническим гепати-



том в сочетании с физическими лечебными факторами в условиях комплексной санаторно-курортной реабилитации. Полученные результаты исследования являются основой для обоснования ее практического применения в условиях комплексной санаторно-курортной реабилитации, что способствует повышению эффективности восстановительного лечения больных с данной патологией.

**Ключевые слова:** *гипербарическая оксигенация, хронический гепатит, санаторно-курортная реабилитация.*

**O.G. Matroshylin, V.M. Fil, S.V. Petsiukh**

**HYPERBARIC OXYGENATION IN COMPLEX SANATORIUM RESORT REABILITATION PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS**

Positive influence of hyperbaric oxygen therapy is set on clinical motion and normalization of clinical-laboratory indexes of hepatic function at patients by chronic hepatitis in combination with physical medical factors in the conditions of complex sanatorium-resort rehabilitation. Research results are got is basis for the ground of his practical application in the conditions of complex sanatorium-resort rehabilitation which is instrumental in the increase of efficiency of restoration treatment of patients with this pathology.

**Key words:** *hyperbaric oxygen therapy, chronic hepatitis, sanatorium-resort rehabilitation.*

*Поступила 22.12.14*

УДК 579.8:615.281:615.33:616.24-002.363

**В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.М. Замазій,  
С.О. Самусенко\*, Н.Д. Немчинович\*, І.Б. Шибасва\*, Р.В. Паніч**  
*Харківський національний медичний університет  
\*КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 30»*

## **МІКРОБІОЦЕНОЗ НОСОГЛОТКИ ПРИ ГОСТРИХ ІНФЕКЦІЯХ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ І ОЦІНКА ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ АНТИБІОТИКІВ, АНТИСЕПТИКІВ ТА ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА**

Виявлено, що факультативно-анаеробна мікрофлора носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів представлена умовно-патогенними мікроорганізмами, а саме *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *S. pyogenes*. Найменш активним по відношенню до грампозитивних бактерій був цефтазидим, а по відношенню до клецеслі – цефоперазон, амоксицилін і доксицилін. Препаратами вибору для терапії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів можуть бути левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, цефтриаксон.

**Ключові слова:** респіраторні інфекції, антибіотики, антисептики, ефірна олія чайного дерева.

Інфекції дихальних шляхів залишаються однією з важливих проблем сучасної медицини, що пов'язано з високим рівнем захворюваності як дітей, так і дорослих, частими ускладненнями і значними економічними збитками. Фарингіти і тонзиліти є найбільш поширеними захворюваннями верхніх дихальних шляхів у пацієнтів усіх вікових груп [1].

За даними ВООЗ та ряду авторів, головними етіологічними чинниками гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) є *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis* [2–4]. Всі збудники є представниками резидентної мікрофлори носоглотки, а їх носійство – звичайне явище.

Викликає тривогу збільшення останнім часом кількості полірезистентних штамів бактерій, для яких резервуаром є нормальна мікрофлора людини.

Метою даного дослідження було вивчення мікрофлори носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів та визначення її чутливості до антимікробних препаратів.

**Матеріал і методи.** Було обстежено 168 хворих на гострі захворювання верхніх дихальних шляхів, які знаходилися на лікуванні в КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 30». Мікробіологічне дослідження включало виділення збудників, ідентифікацію за мор-

© В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко та ін., 2015

фологічними, культуральними і біохімічними властивостями культур відповідно до Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р. [5], визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків методом дифузії в агар (метод стандартних дисків) відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. [6] та рекомендацій Міжнародного комітету клінічних лабораторних стандартів (NCCLS, 2002) [7]. Усього було виділено і проаналізовано 180 штамів мікроорганізмів. В якості тест-культур використовували стандартні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 5505.

При визначенні активності ефірної олії чайного дерева у зв'язку з нерозчинністю у воді використовували 5%-вий Твін 80 для її перетворення в емульсію, яка змішується з водними розчинами. Концентрація олії чайного дерева в лунці складала 0,025 мл, мікробне навантаження –  $10^7$  КУО/мл.

Була вивчена чутливість виділених мікроорганізмів до цефтриаксону, цефуросиму, цефтазидиму, цефепіму, цефоперазону, цефоксиму, амоксициліну, доксициліну, кліндаміцину, азитроміцину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, левоміцетину, декаметоксину, хлоргексидину, ефірної олії чайного дерева.

**Результати та їх обговорення.** При вивченні мікрофлори носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів було виділено 180 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, із них 175 штамів (97,2 %) грампозитивних бактерій (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) та 5 штамів (2,8 %) грамнегативних бактерій (*Klebsiella pneumoniae*), табл. 1.

Таблиця 1. Питома вага окремих представників мікрофлори при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів

Вид бактерій	Абсолютна кількість штамів	Процент від числа виділених штамів
<i>S. pyogenes</i>	73	40,5
<i>S. epidermidis</i>	60	33,3
<i>S. aureus</i>	23	12,8
<i>S. pneumoniae</i>	19	10,6
<i>K. pneumoniae</i>	5	2,8
Всього	180	100

Провідна роль в етіології інфекцій верхніх дихальних шляхів належала *S. pyogenes* (40,5 %) і *S. epidermidis* (33,3 %). Наступними за значущістю були *S. aureus* (12,8 %) і *S. pneumoniae* (10,6 %). Питома вага *K. pneumoniae* складала 2,8 %.

Основою антибактеріальної терапії гострих бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів є бета-лактамі антибіотики (амінопеніциліни, у тому числі інгібіторозахищені, і цефалоспори́ни), макроліди і респіраторні фторхінолони [3, 4, 8]. При виборі тактики антимікробної терапії необхідно враховувати не тільки спектр вірогідних збудників, але й тенденції формування антибіотикорезистентності провідних етіологічних агентів.

Дослідження чутливості виділених штамів до антибіотиків *in vitro* показало, що найбільшу активність проявляли фторхінолони і, насамперед, левофлоксацин, до якого виявилися чутливими всі досліджені штами стафілококів і пневмококів, а також 98,6 % штамів *S. pyogenes* і 80 % штамів *K. pneumoniae* (табл. 2). Наступним за активністю був цефтриаксон, до якого проявили чутливість від 91 до 100 % виділених штамів. Найменш активним по відношенню до грампозитивних коків виявився цефтазидим, до якого були чутливі 47,8 % *S. aureus*, 52,6 % *S. pneumoniae*, 55 %

*S. epidermidis* і 69,9 % *S. pyogenes*. У той же час по відношенню до клебсієли найнижчу активність проявили цефоперазон, амоксицилін і доксициклін (відповідно 40, 20 і 20 % штамів).

Усі виділені штами *S. epidermidis* виявилися чутливими лише до левофлоксацину. Високу чутливість проявили стафілококи також до інших фторхінолонів – ципрофлоксацину і офлоксацину (98,3 % штамів). Активність цефалоспори́нів була порівняно високою (91,7–

98,3 % штамів), крім цефтазидиму (55 % штамів). Більшість штамів проявляли стійкість до 1–3 антибіотиків, два штами – до 5 і 6, а один шта́м – до 8 антибіотиків із 14. Чутливіми до всіх досліджених антибіотиків виявилися 20 штамів (30 %).

Чутливість *S. aureus* була найбільш вираженою до фторхінолонів, левоміцетину (100 % штамів) та азитроміцину, цефепіму і цефоперазону (по 95,6 % штамів). У той же час 5 штамів (21 %) були резистентні до 3 антибіотиків і більше. Найбільшу резистентність стафілококи проявили до цефтазидиму (47,8 % штамів) і амоксициліну (73,9 % штамів).

Найбільшу чутливість *S. pyogenes* проявив до фторхінолонів (90–98 % штамів), левоміцетину (97,2 % штамів) та цефуроскиму (93 % штамів). Інші цефалоспори́ни I–IV поколінь проявляли активність в межах 87–97 %, а цефтазидим виявився найменш ефективним (69,9 % штамів). У кількісному відношенні лише 20 штамів із 73 (27 %) були чутливими до всіх антибіотиків, інші штами проявили резистентність до 1–5 антибіотиків, два штами були стійкими до 6 антибіотиків, один шта́м – до 8 антибіотиків із 14.

Всі виділені штами пневмококів були чутливими лише до левофлоксацину. Високу активність до них проявили інші досліджені фтор-

Таблиця 2. Чутливість до антибіотиків і антисептиків мікроорганізмів, виділених з носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, %

Препарат	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Амоксицилін	83,6	66,7	73,9	73,7	20
Левофлоксацин	98,6	100	100	100	80
Офлоксацин	90,4	98,3	100	94,7	80
Ципрофлоксацин	95,9	98,3	100	94,7	80
Цефепім	89,0	91,7	95,6	73,7	80
Азитроміцин	86,3	88,3	95,6	68,4	60
Левоміцетин	97,2	86,7	100	94,7	80
Цефуросим	93,1	98,3	78,3	73,7	60
Цефтазидим	69,9	55,0	47,8	52,6	80
Цефтриаксон	95,9	98,3	91,3	94,7	100
Кліндаміцин	74,0	86,3	86,7	60	0
Доксициклін	84,9	81,7	82,6	78,9	20
Цефоперазон	87,7	95,0	95,6	84,2	40
Цефоксим	89,0	94,7	86,9	73,7	60
Декаметоксин	88,9	96,0	88,9	62,5	66,7
Хлоргексидин	0	20,5	28,8	28,8	0

хінолони – цефтриаксон і левоміцетин (94,7 % штамів). До інших досліджених антибіотиків більше 20 % виділених штамів були резистентними. Найнижчу активність проявили кліндаміцин (60 % штамів) і цефтазидим (52,6 % штамів). Слід зазначити, що лише 2 штами із 19 були чутливими до всіх досліджених антибіотиків. Інші штами проявляли резистентність до 1–4 антибіотиків, а по одному штаму були резистентними до 7, 8 та 9 антибіотиків із 14 досліджених.

Клебсієла виявила 100%-ву чутливість лише до цефтриаксону, Фторхінолони – цефтазидим, цефепім і левоміцетин були активними по відношенню до 80 % штамів. Азитроміцин, цефуросим і цефоксим подавляли ріст лише 60 % штамів, а до амоксициліну і доксицикліну 80 % штамів були резистентними. Всі досліджені штами характеризувалися множинною резистентністю до 2–8 антибіотиків.

Порівняння чутливості виділених клінічних штамів до антисептиків показало низьку активність хлоргексидину щодо всіх штамів мікроорганізмів. Всі штами *S. pyogenes* і

*K. pneumoniae* були резистентними до даного антисептика, а інші види бактерій були чутливими у 20,5–28,8 % випадків.

Найбільшу чутливість до декаметоксину виявили штами *S. epidermidis* (96 %). Менш активним антисептиком був відносно *S. aureus* і *S. pyogenes* (88,9 % штамів). *S. pneumoniae* і *K. pneumoniae* виявили найнижчу чутливість до декаметоксину (62,5 і 66,7 % штамів відповідно).

Подібні результати були отримані авторами [8], які вказують, що широке використання таких антисептиків, як мірамістин і хлоргексидин, призвело до розвитку стійких до цих препаратів мікроорганізмів.

Останнім часом активно обговорюється можливість виникнення поєднаної резистентності до антибіотиків і дезінфектантів [9]. Можливо, виникнення ефекту поєднаної резистентності можна пояснити подібністю впливу антибіотика і дезінфектанта на мішені мікробної клітини. Основними механізмами, які приводять до розвитку поєднаної резистентності до дезінфектантів і антибіотиків, визнається активація multidrug рефлюкс-систем

і зміна зовнішніх структур мікробної клітини, що викликають зниження проникності.

При патології органів дихання і ЛОР-органів широко використовуються ефірні олії чайного дерева, чебрецю, евкаліпту, лаванди, бергамота, що зумовлено, зокрема, їх проти-вірусною, бактерицидною, фунгіцидною, проти-запальною дією [10]. Доцільно було вивчити чутливість виділених штамів до ефірної олії чайного дерева. За даними методу дифузії в агар, як стандартні, так і клінічні штами бактерій виявили чутливість до олії чайного дерева (табл. 3). Грампозитивні бактерії були більш чутливими, ніж грамнегативні. Най-

дихальних шляхів представлена умовно-патогенними мікроорганізмами, а саме *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* та *S. pyogenes*.

2. Бактерії, виділені із носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів, характеризуються високими рівнями резистентності до антибіотиків і антисептиків терапевтичного призначення.

3. Препаратами вибору для терапії гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів можуть бути левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, цефтриаксон, левоміцетин.

4. Олія чайного дерева високоактивна щодо грампозитивних бактерій і має помірну

Таблиця 3. Антибактеріальна активність олії чайного дерева по відношенню до еталонних і клінічних штамів мікроорганізмів в дослідях *in vitro*

Штами	Вид мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту, мм
Еталонні	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	40,0±2,5
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	32,0±2,0
	<i>K. pneumoniae</i> NCTC 5055	26,0±2,1
Клінічні	<i>S. aureus</i> 107	25,0±2,2
	<i>S. aureus</i> 153	28,0±2,3
	<i>S. epidermidis</i> 86	24,0±2,4
	<i>S. epidermidis</i> 93	29,0±1,5
	<i>S. pyogenes</i> 88	28,0±2,5
	<i>S. pyogenes</i> 91	25,0±1,5
	<i>S. pneumoniae</i> 89	24,0±1,6
	<i>S. pneumoniae</i> 108	26,0±1,2
	<i>K. pneumoniae</i> 191	23,0±2,2
	<i>K. pneumoniae</i> 100	22,0±1,8
	<i>K. pneumoniae</i> 152	19,0±1,0

більші діаметри зон затримки росту відмічалися у *S. aureus* ATCC 25923 (40 мм). Діаметри затримки росту клінічних штамів стафілококів і стрептококів варіювали від 24 до 29 мм.

### Висновки

1. Факультативно-анаеробна мікрофлора носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх

активність щодо грамнегативних факультативно-анаеробних бактерій.

**Перспективність дослідження.** Олія чайного дерева може бути рекомендована в якості самостійного лікарського препарату або базового компонента для створення нових лікарських засобів для лікування гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів.

### Література

1. Дуда А.К. Острый тонзиллофарингит в клинической практике семейного врача / А.К. Дуда, В.А. Бойко // Семейная медицина. – 2012. – № 3. – С. 69–75.

2. *Андреева И.В.* Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы / И.В. Андреева, О.У. Стецюк // *Клин. микробиология. Антимикробн. химиотерапия.* – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 143–151.
3. Современные бактериальные возбудители острого тонзиллита. Роль кларитромицина «Клабакса OD» в организации лечения / О.Г. Иванько, С.В. Врублевская, С. В. Семкина, О. П. Аникина // *Український терапевт. журнал.* – 2008. – № 3. – С. 76–79.
4. *Пятница-Горпинченко Н.* Рациональная антибактериальная терапия инфекций ЛОР-органов / Н. Пятница-Горпинченко // *Медична газета «Здоров'я України».* – 11.06.2013. Режим доступу: [http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\\_2013\\_10/47.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2013_10/47.pdf).
5. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. – М., 1985. – 62 с.
6. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К., 2007. – 52 с.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twelfth Informational Supplement NCCLS Document M 100 – 54. – 2002. – Vol. 22, № 1.
8. *Сидоренко С. В.* Механизмы резистентности микроорганизмов: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / С.В. Сидоренко, М.В. Эйдельштейн / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Фарммединфо, 2007. – С. 19–31.
9. *Wilcox M.H.* The tide of antimicrobial resistance and selection / M.H. Wilcox // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – № 34. – Р. 6–10.
10. *Гребова Л.П.* Профилактика и комплексная терапия ОРВИ: эффективность ингаляционного воздействия натуральных эфирных масел / Л.П. Гребова, Г.А. Бесараб, Е.И. Лобанова // *Болезни органов дыхания.* – 2013. – № 1. Режим доступу: <http://con-med.ru/magazines/respiratory/213618/213615/>.

***В.В. Минухин, Н.И. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.Н. Замазий, С.А. Самусенко, Н.Д. Немчинович, И.Б. Шibaева, Р.В. Панич***

**МИКРОБИОЦЕНОЗ НОСОГЛОТКИ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ОЦЕНКА ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ, АНТИСЕПТИКОВ И ЭФИРНОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ДЕРЕВА**

Выявлено, что факультативно-анаэробная микрофлора носоглотки больных острыми инфекциями верхних дыхательных путей представлена условно-патогенными микроорганизмами: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*. Наименее активными по отношению к грамположительным бактериям был цефтазидим, а по отношению к клебсиелле – цефоперазон, амоксициллин и доксициклин. Препаратами выбора для терапии острых инфекций верхних дыхательных путей могут быть левофлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, цефтриаксон.

**Ключевые слова:** респираторные инфекции, антибиотики, антисептики, эфирное масло чайного дерева.

***V.V. Minukhin, N.I. Kovalenko, V.L. Tkachenko, T.M. Zamazij, S.A. Samusenko, N.D. Nemchinovich, I.B. Shibaeva, R.V. Panich***

**MICROBIOCENOSIS OF NASOPHARYNX WITH ACUTE INFECTIONS OF UPPER RESPIRATORY TRACT AND EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANTIBIOTICS, ANTISEPTICS AND TEA TREE ESSENTIAL OIL**

It was established that facultative anaerobic microflora of the nasopharynx of patients with infectious diseases of upper respiratory tract included opportunistic microorganisms: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*. Ceftazidime was the least active against Gram-positive bacteria, and cefoperazone, amoxicillin and doxycycline – against Klebsiella. Drugs of choice for therapy of acute upper respiratory tract infections are levofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, ceftriaxon.

**Key words:** respiratory infections antibiotics, antiseptics, tea tree essential oil.

*Поступила 16.12.14*

УДК 615.212.4:615.31: [547.857.4:547.564.4]: 616-092.9

*С.А. Наконечна, М.М. Гончаренко, Т.М. Алексєєва, Г.О. Лиманська*  
*Харківський національний медичний університет*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ КОМПОЗИЦІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ З КОФЕЇНОМ

В експерименті на лабораторних тваринах проведені дослідження впливу кофеїну на жарознижувальну активність відомого нестероїдного протизапального препарату – парацетамолу. Аналіз результатів експериментальних досліджень свідчить, що кофеїн потенціює жарознижувальну дію парацетамолу.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, парацетамол, кофеїн, фармакологічна активність, жарознижувальна дія.

Відомо, що до складу комбінованих протибольових засобів досить часто входить лікарський препарат з групи метилксантинів – кофеїн [1].

Фізіологічні особливості дії кофеїну на ЦНС були вивчені І.П. Павловим та його співробітниками, які виявили, що кофеїн підсилює і регулює процеси збудження в корі головного мозку; у відповідних дозах він підсилює позитивні умовні рефлекси й підвищує рухову активність [2]. Завдяки стимулюючій дії кофеїн підвищує розумову і фізичну працездатність, зменшує втоми і сонливість. Великі дози, однак, можуть сприяти виснаженню нервових клітин. Дія кофеїну (як і інших психостимулюючих ліків) значною мірою залежить від типу вищої нервової діяльності [1].

За сучасними даними, в механізмі дії кофеїну суттєву роль відіграє його інгібуюча дія на фермент фосфодіестеразу, що викликає внутрішньоклітинне накопичення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Завдяки пуриновій структурі він може впливати на ті самі структури-мішені, що й аденозин, який пов'язаний з нуклеозидами й нуклеотидами. цАМФ розглядається як медіаторна речовина (вторинний медіатор), за допомогою якого здійснюються фізіологічні ефекти різноманітних біогенних лікарських речовин [3]. Оскільки аденозин розглядається як фактор, що зменшує процеси збудження у мозку, заміщення його кофеїном призводить до стимулюючого ефекту. Кофеїн зв'язує рецептори аденозину як конкурентний інгібітор [3]. В попередніх дослідженнях нами було вивчено вплив кофеїну на

жарознижувальну дію диклофенаку-Na та ібупрофену [4]. Метою даної роботи було дослідити та проаналізувати в експерименті на лабораторних тваринах вплив кофеїну на жарознижувальну дію парацетамолу, який, у свою чергу, впливає на центр терморегуляції в гіпоталамусі та можливість інгібувати синтез простагландинів [3].

**Матеріал і методи.** Вивчення впливу композиції парацетамолу з кофеїном на тварин проведено на білих щурах лінії WAG обох статей масою 200–240 г. Щурів утримували в умовах віварію ХНМУ на стандартному раціоні. Дослідження проводили із дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та Третього національного конгресу України з біоетики (Київ, 2007) [5]. Досліди проводилися в першій половині дня, що, за даними літератури, узгоджується з залежністю основних фармакологічних параметрів і фармакологічною активністю прийнятого до дослідження препарату від циркадних ритмів. Перерахунок з доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнта видової чутливості за Ю.Р. Риболовцевим [6].

Вивчення жарознижувальної дії в експерименті проведено на 24 тваринах, яких було розподілено на чотири групи по 6 тварин у кожній, згідно з методичними рекомендаціями [7]. Тварини 1-ї групи служили контролем, їм однократно внутрішньошлунково вводили 3%-вий крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 2-ї–4-ї груп однократно внутрішньо-

© С.А. Наконечна, М.М. Гончаренко, Т.М. Алексєєва, Г.О. Лиманська, 2015

шлунково у вигляді суспензії на 3%-вому крохмальному слизу вводили: тваринам 2-ї групи – парацетамол (6 мг на 1 кг маси тварини), 3-ї групи – кофеїн (0,6 мг на 1 кг маси тварини) та 4-ї – композицію парацетамолу (6 мг на 1 кг маси тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг). Експеримент проводили на фоні «молочної» лихоманки. В якості білкового пірогену використовували кип'ячене й підігріте до 37–40 °С коров'яче молоко, яке вводили внутрим'язово із розрахунку 0,5 мл на 100,0 г маси тварини [7]. Досліджувані препарати та їх композиції з урахуванням середніх доз вводили за 1 год до максимального підвищення температури.

Жарознижувальна активність парацетамолу, кофеїну та їх фармакологічної композиції

При сумісній дії парацетамолу з кофеїном через годину після введення композиції препаратів також не спостерігався очікуваний пік

Температура тіла, °С	Групи тварин, що отримували			
	контроль	парацетамол	кофеїн	кофеїн+парацетамол
Вихідна	37,07±0,08	37,13±0,10	37,28±0,11	37,10±0,09
Через 4 год після введення молока	39,12±0,11*	38,20±0,06*	39,03±0,16*	37,92±0,10*
Через 1 год після введення препарату	39,08±0,08*	38,05±0,06*	39,10±0,12*	37,57±0,11*
Через 2 год після введення препарату	39,07±0,08*	38,03±0,10*	38,98±0,12*	37,32±0,05
Через 3 год після введення препарату	39,03±0,10*	37,90±0,08	39,17±0,25*	37,15±0,09
Через 24 год після введення молока	37,07±0,08	37,17±0,08	37,28±0,11	37,10±0,09

Примітка. \* $p < 0,05$ .

ратури. Реєстрацію ректальної температури проводили в динаміці електротермометром протягом 1, 2 та 3-ї год після введення препарату й після 24 год.

Отримані дані статистично обробили з використанням критерію вірогідності Фішера–Стьюдента [8].

**Результати та їх обговорення.** «Молочна» лихоманка у щурів виявляється по підвищенню температури тіла до 38,8–39,8 °С. Максимальне підвищення спостерігається на 4-й годині досліду. Гіпертермія у щурів контрольної групи залишається протягом 7 год спостереження, і в кінці досліду (через одну добу) температура знижується до (37,1±0,1) °С.

Аналіз показав, що гіпотермічна дія парацетамолу має місце вже через 1 год після введення, і температура тіла складає (38,33±0,13) °С (попередні дослідження). По-тім зни-

підвищення температури, але й підвищення не було таким суттєвим, як після введення парацетамолу. Далі спостерігалось поступове зниження температури впродовж останніх вимірів через 2 і 3 год після введення композиції препаратів. І вже на 3-тю годину вимірювання температурні показники не мали достовірних відмін від попередніх значень, які ми спостерігали на початку експерименту. Це вказує на те, що температурний режим піддослідної тварини добігав норми. Через 24 год після введення молока тварина мала температуру, яка практично не відрізнялася від початкової.

Таким чином, кофеїн потенціює жарознижувальну дію парацетамолу. Введення композиції парацетамолу з кофеїном має виражений пролонгований жарознижувальний ефект.



## Література

1. Кофеїн: фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості / І. Чекман, Н. Горчакова, Т. Звягінцева та ін. // Вісник фармакології та фармації. – 2009. – № 6. – С. 2–7.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2007. – Т. 1. – С. 42–43, 120–121.
3. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: от теории к практическому внедрению / А.Е. Карелов, А.М. Зайчик, К.М. Лебединский // Матер. III съезда фармакологов России. – 2007. – Т. 7, Ч. 1. – С. 1718.
4. Пат. на корисну модель 56451 Україна, МПК А61К 31/519. Спосіб підсилення анальгетичної дії периферичного генезу нестероїдних протизапальних і протиревматичних засобів, похідних оцтової та пропіонової кислот / Г.О. Сирова, Р.О. Бачинський, В.М. Петюніна та ін. (UA); опубл. 10.01.2011. Бюл. № 1.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. – Strasbourg, 1986. – № 123. – 51 p.
6. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – 527 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

***S.A. Nakonechnaya, M.N. Goncharenko, T.M. Alekseyeva, A.A. Limanskaya***  
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КОМПОЗИЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛА С КОФЕИНОМ**

В эксперименте на лабораторных животных проведены исследования влияния кофеина на жаропонижающую активность известного нестероидного противовоспалительного препарата. Анализ результатов экспериментальных исследований свидетельствует о том, что кофеин потенцирует жаропонижающее действие парацетамола.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол, кофеин, фармакологическая активность, жаропонижающее действие.

***S.A. Nakonechnaya, M.N. Goncharenko, T.M. Alekseyeva, A.A. Limanskaya***  
**EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ANTIPYRETIC EFFECT OF COMPOSITIONS OF PARACETAMOL WITH CAFFEINE**

Experimental research of caffeine influence on antipyretic activities of known nonsteroidal antiinflammatory drug in rats has been carried out. Analysis of experimental results shows that caffeine increases antipyretic activity of paracetamol.

**Key words:** nonsteroidal antiinflammatory drugs, paracetamol, caffeine, pharmacological combination, specific activity, antipyretic activity.

*Поступила 30.10.14*

УДК 616.613-007.63-02-036-089:616.611/.617-091.8

*В.І. Савенков, І.В. Сорокіна, М.С. Мирошніченко*  
*Харківський національний медичний університет*

### **МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИН НИРКИ ТА МИСКОВО-СЕЧОВІДНОГО СЕГМЕНТА У ОПЕРОВАНИХ ХВОРИХ НА ГІДРОНЕФРОЗ З УРАХУВАННЯМ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ**

В ході проведеного морфологічного дослідження в нирках і мисково-сечовідних сегментах виявлені склеротично-атрофічні, запальні, дистрофічні, некротичні зміни, ознаки порушення кровообігу та набряку, максимально виражені у хворих на гідронефроз із рецидивним перебігом при набутій обструкції та у хворих на гідронефроз, що зумовлений обструкцією мисково-сечовідного сегмента на фоні аномалій розвитку сечовидільної системи, особливо у разі рецидивного перебігу. Відмінною структурною особливістю досліджуваних фрагментів тканин на фоні аномалій розвитку сечовидільної системи є наявність ознак дисплазії. Запропоновано шкали з використанням паренхіматозно-стромальних коефіцієнтів у нирках і мисково-сечовідних сегментах, за якими можна передбачити вроджений чи набутий генез обструкції, прогнозувати або виключити ймовірність розвитку рецидиву стриктур мисково-сечовідного сегмента.

**Ключові слова:** *гідронефроз, стриктура, морфологія, клінічні форми.*

Значна питома вага гідронефрозу, зумовленого стриктурами мисково-сечовідного сегмента (МСС), у структурі інших урологічних захворювань і неоднозначність результатів лікування цих хворих потребує подальшого вивчення [1]. З урахуванням високого відсотка рецидивів стриктур МСС (до 20 %), незалежно від техніки проведення хірургічного втручання, подальшого обтяження наступних рецидивів, необхідно провести дослідження, щоб виявити морфологічні особливості нирки і МСС. В доступній нам літературі ми не знайшли робіт стосовно морфологічних досліджень нирки і МСС у хворих на гідронефроз з урахуванням етіології та перебігу даного захворювання [2, 3]. Це зумовило актуальність і необхідність проведення даного дослідження. Метою його було визначити морфологічні особливості тканин нирки і МСС у хворих на гідронефроз II–III стадій залежно від етіології та перебігу захворювання.

**Матеріал і методи.** Використано біопсійний та секційний матеріал - тканину нирки і фрагменти МСС. Біопсійний матеріал отриманий під час проведення пункційних біопсій та після хірургічних втручань у 80 хворих на гідронефроз II–III стадій. Середній вік хворих становив (42,1±4,8) року. Чоловіків було 28, жінок – 52.

© В.І. Савенков, І.В. Сорокіна, М.С. Мирошніченко, 2015

Секційний матеріал був одержаний під час розтинів пацієнтів з пухлинами головного мозку без ниркової патології. Середній вік померлих становив (43,2±3,4) року. Чоловіків було 4, жінок – 6.

Матеріал розподілений на п'ять груп: I (n=10) – секційний матеріал – група порівняння; II (n=20) – біопсійний матеріал, отриманий під час проведення пункційних біопсій та після хірургічних втручань у хворих на гідронефроз II–III стадій, що був зумовлений обструкціями МСС через уроджені вади сечовидільної системи (СВС), у яких після оперативного втручання не було рецидиву стриктури МСС впродовж чотирьох років; III (n=21) – біопсійний матеріал, отриманий під час проведення пункційних біопсій та після хірургічних втручань у хворих на гідронефроз II–III стадій, що був зумовлений обструкціями МСС через уроджені вади СВС та характеризувався рецидивною стриктурою МСС після оперативного втручання; IV (n=20) – біопсійний матеріал, отриманий під час проведення пункційних біопсій та після хірургічних втручань у хворих на гідронефроз II–III стадій, що був зумовлений набутими обструкціями МСС, у яких не було рецидиву стриктури МСС впродовж чотирьох років після оперативного втручання; V (n=19) – біопсійний матеріал, отриманий

маний під час проведення пункційних біопсій та після хірургічних втручань у хворих на гідронефроз II–III стадій, що був обумовлений набутими обструкціями МСС і характеризувався рецидивною стриктурою МСС після оперативного втручання.

Було використано такі гістологічні та гістохімічні методики: забарвлення гематоксиліном і еозином, за Маллорі, пікрофуксином за Ван Гізоном, залізним фуксиліном методом Реґо.

Мікропрепарати вивчали на мікроскопі Olympus BX-41 (Японія). В ході морфометричного дослідження в нирці визначали площу, периметр каналців і клубочків, питомий об'єм каналців, клубочків, сполучної тканини та судин; у м'язовому шарі МСС – питомий об'єм м'язової тканини, сполучної тканини та судин. Обчислювали паренхіматозно-стромальний коефіцієнт (ПСК) у нирці як відношення суми питомих об'ємів клубочків і каналців до суми питомих об'ємів сполучної тканини і судин та у м'язовому шарі МСС як відношення питомого об'єму м'язової тканини до суми питомих об'ємів сполучної тканини і судин. Для визначення меж ПСК, що дозволяє використовувати його в якості маркера прогнозування етіології та перебігу захворювання, застосовували  $\chi^2$  [4]. Також обчислювали трофічний індекс (ТІ) у нирці як відношення питомого об'єму судин до суми питомих об'ємів клубочків і каналців та у м'язовому шарі МСС як відношення питомого об'єму судин до питомого об'єму м'язової тканини. Цифрові дані обробляли методами математичної статистики з використанням параметричних і непараметричних методів множинного порівняння [4].

**Результати та їх обговорення.** Морфологічними дослідженнями виявлено різні структурні зміни у нирках і МСС, характер і ступінь вираженості яких залежав від етіології й перебігу захворювання. В досліджуваних фрагментах тканин нирки хворих груп II і III були виявлені ознаки дисплазії: наявність примітивних клубочків і каналців, клубочкових і каналцевих кіст, нерівномірний розподіл клубочків, їх гроноподібне розташування у кірковій речовині в поєднанні з ділянками агломерулярності. Максимально вони були виражені в групі III. Крім того, у хворих цієї групи була виявлена звивистість як дугових, так і міждолькових артерій, що також є ознакою дисплазії сполучної тканини [5].

У групі III в чотирьох випадках (19,05 %) у стінці сечоводу визначали ділянки з ознаками судинної мальформації, або ангіодисплазії, що характеризувалися наявністю клубків порочно розвинених судин різної форми, діаметра та побудови. Як відомо, судинні мальформації є вродженими аномаліями розвитку судинної системи, що зумовлені порушенням ембріонального морфогенезу і проявляються у вигляді гіпер-, гіпо- або аплазії судин, розвитком патологічних співусть, що призводять до порушення кровотоку, стазу, гіпоксії, ацидозу, дистрофічно-некротичних змін [6].

У хворих груп IV і V ознаки дисплазії були відсутні, але, як і у хворих інших дослідних груп, в клубочковому апараті і в тубулоінтерстиціальній зоні нирок відзначалися структурні зміни.

В епітелії каналців нирки були виявлені дистрофічні, місцями некротичні зміни. Деструкція ниркових каналців свідчила про втрату функціональної активності нефронів, що може призвести до розвитку ниркової недостатності. Безліч кістозно-розширених каналців з атрофічним епітелієм є патогномнічною ознакою гідронефротичної трансформації нирки. Виявлені структурні зміни в каналцевій системі були максимально виражені у хворих з рецидивним перебігом захворювання, тобто у пацієнтів груп III і V.

У нирках хворих усіх досліджуваних груп відмічено ознаки нефросклерозу. При забарвленні пікрофуксином за Ван Гізоном виявлено виражені склеротичні зміни гломерул, інтерстицію та каналцевої частини нефрону, що мали червоний колір. В осередках рубцевої тканини при забарвленні за Маллорі визначалися значна кількість колагенових волокон синього кольору і лише поодинокі хаотично розташовані еластичні волокна, що мали червоний колір. Склеротичні зміни були максимально виражені у хворих на гідронефроз, що був обумовлений обструкціями МСС через уроджені вади СВС. Крім того, зазначені зміни були більш вираженими у хворих групи III порівняно з хворими групи V.

Склеротичні процеси обумовлювали достовірне зменшення площі й периметра клубочків і каналців у всіх групах хворих відносно показників контрольної групи (табл. 1). Середні значення площі й периметра клубочків у хворих груп II та III були достовірно мен-

Таблиця 1. Середні значення площі та периметра клубочка і каналця в нирках

Група	Клубочок		Каналець	
	площа, $\times 10^{-6}$ м <sup>2</sup>	периметр, $\times 10^{-6}$ м	площа, $\times 10^{-6}$ м <sup>2</sup>	периметр, $\times 10^{-6}$ м
I	8353,0 $\pm$ 682,42	379,38 $\pm$ 24,81	3057,13 $\pm$ 178,15	228,59 $\pm$ 16,68
II	4767,95 $\pm$ 342,11 <sup>1,3,4,5</sup>	185,20 $\pm$ 11,61 <sup>1,3,4,5</sup>	2323,70 $\pm$ 185,94 <sup>1,3,4,5</sup>	163,25 $\pm$ 9,01 <sup>1,3,4,5</sup>
III	4470,20 $\pm$ 342,89 <sup>1,2,4,5</sup>	162,85 $\pm$ 11,21 <sup>1,2,4,5</sup>	1988,30 $\pm$ 118,16 <sup>1,2,4,5</sup>	150,30 $\pm$ 10,16 <sup>1,2,4,5</sup>
IV	5605,55 $\pm$ 418,67 <sup>1,2,3,5</sup>	244,25 $\pm$ 17,98 <sup>1,2,3,5</sup>	2720,80 $\pm$ 172,35 <sup>1,2,3,5</sup>	186,95 $\pm$ 10,71 <sup>1,2,3,5</sup>
V	5152,05 $\pm$ 314,69 <sup>1,2,3,4</sup>	195,05 $\pm$ 15,40 <sup>1,2,3,4</sup>	2581,85 $\pm$ 151,99 <sup>1,2,3,4</sup>	172,75 $\pm$ 7,34 <sup>1,2,3,4</sup>

Примітка.  $p < 0,05$  відносно показника: <sup>1</sup> – групи I; <sup>2</sup> – групи II; <sup>3</sup> – групи III; <sup>4</sup> – групи IV; <sup>5</sup> – групи V.

Тут і в табл. 2 і 3.

шими, ніж у хворих груп IV і V. Аналогічні зміни спостерігалися при оцінці каналців у нирках, що свідчили про атрофію в усіх сегментах нефрону. Більш виражена атрофія паренхіми нирки у хворих груп II і III була пов'язана з наявністю ознак дисплазії та виражених склеротичних змін. У хворих груп IV та V основним ініціюючим фактором, що запускає патологічний процес, є хронічне інтерстиціальне запалення, результатом якого є менш виражені склеротичні зміни.

У всіх хворих на гідронефроз питомий об'єм клубочків достовірно зменшувався порівняно з даними групи контролю (табл. 2). У хворих груп II і III відмічалася достовірно зменшення питомого об'єму клубочків порівняно з групою IV і тенденція до його зменшення порівняно з групою V. Відмічалася лише тенденція до зменшення цього показника у хворих групи III порівняно з хворими групи II, у хворих групи V порівняно з хворими групи IV і у хворих групи III порівняно з хворими групи V. Однак питомий об'єм клубочків був достовірно меншим у хворих групи II порівняно з хворими групи IV.

Питомий об'єм каналців достовірно зменшувався у пацієнтів груп II, III та V порівняно

з пацієнтами групи I і був меншим у пацієнтів груп II і особливо III, а найбільшим у пацієнтів групи IV. Наявність лише тенденції до зниження цього показника у хворих групи IV можна пояснити меншим терміном перебігу захворювання і відсутністю диспластичних змін.

Атрофічні зміни в паренхімі нирки спостерігалися внаслідок розвитку склерозу. Так, у нирках було виявлено достовірне збільшення (порівняно з групою I) питомого об'єму сполучної тканини у всіх хворих (табл. 2). Проте максимальне значення цього показника було відмічено у хворих груп II і III. У хворих з рецидивним перебігом захворювання цей показник був вищим порівняно з відповідним показником у пацієнтів з безрецидивним перебігом з аналогічною етіологією, а у хворих групи III порівняно з хворими групи V.

При оцінці питомого об'єму судин встановлено, що зазначений показник був достовірно меншим у всіх хворих порівняно з контрольним показником. У пацієнтів груп II і III даний показник був найменшим, достовірно не розрізняючись один від одного. Достовірно більшим він був у пацієнтів груп IV та V і теж достовірно не різнився в цих групах.

Таблиця 2. Середні значення питомих об'ємів структурних компонентів нирки

Група	Клубочки, %	Канальці, %	Сполучна тканина, %	Судини, %	ПСК	ТІ
I	37,3 $\pm$ 2,7	31,4 $\pm$ 2,68	18,0 $\pm$ 2,22	13,3 $\pm$ 1,96	2,19 $\pm$ 0,12	0,19 $\pm$ 0,0099
II	26,9 $\pm$ 1,81 <sup>1,4</sup>	19,9 $\pm$ 1,63 <sup>1,3,4,5</sup>	47,0 $\pm$ 2,04 <sup>1,3,4,5</sup>	6,2 $\pm$ 0,98 <sup>1,4</sup>	0,88 $\pm$ 0,052 <sup>1,3,4,5</sup>	0,13 $\pm$ 0,0069 <sup>1,3,4</sup>
III	25,6 $\pm$ 1,78 <sup>1,4</sup>	15,3 $\pm$ 1,47 <sup>1,2,4,5</sup>	54,5 $\pm$ 2,03 <sup>1,2,4,5</sup>	4,6 $\pm$ 0,86 <sup>1,4,5</sup>	0,69 $\pm$ 0,041 <sup>1,2,4,5</sup>	0,11 $\pm$ 0,0061 <sup>1,2,4,5</sup>
IV	31,5 $\pm$ 1,90 <sup>1,2,3</sup>	27,3 $\pm$ 1,82 <sup>2,3,5</sup>	32,5 $\pm$ 1,92 <sup>1,2,3,5</sup>	8,7 $\pm$ 1,15 <sup>1,2,3</sup>	1,43 $\pm$ 0,083 <sup>1,2,3,5</sup>	0,15 $\pm$ 0,0080 <sup>1,2,3</sup>
V	28,2 $\pm$ 1,84 <sup>1</sup>	23,7 $\pm$ 1,74 <sup>1,2,3,4</sup>	41,0 $\pm$ 2,01 <sup>1,2,3,4</sup>	7,1 $\pm$ 1,05 <sup>1,3</sup>	1,08 $\pm$ 0,066 <sup>1,2,3,4</sup>	0,14 $\pm$ 0,0073 <sup>1,3</sup>

Найбільш чітко відображає кількісні взаємовідношення паренхіми та строми застосований нами ПСК, достовірно зменшення якого відмічалось у всіх хворих на гідронефроз. Даний показник був достовірно меншим у хворих груп II і III порівняно з хворими груп IV і V та найменшим у пацієнтів групи III, а найвищим у пацієнтів групи IV. Те, що ПСК був достовірно меншим у групах з рецидивним перебігом відносно до безрецидивного, свідчить про більш виражені склеротичні зміни, особливо у хворих на гідронефроз, зумовлений стриктурою МСС на фоні аномалії розвитку СВС.

ПСК у нирці можна використовувати як діагностичний маркер виявлення генезу розвитку гідронефрозу та прогнозування рецидиву стриктури МСС. При значенні ПСК до 0,7 (включно) передбачають високу імовірність уродженої аномалії СВС і рецидив стриктури; від 0,7 до 0,9 (включно) – високу імовірність уроджених аномалій СВС, але низьку імовірність рецидиву стриктури; від 0,9 до 1,3 (включно) – набутий характер обструкції та високу імовірність рецидиву стриктури; від 1,3 до 1,9 – набутий характер обструкції, але низьку імовірність рецидиву стриктури.

ТІ, який у повному обсязі відображає стан трофіки тканин, у хворих на гідронефроз достовірно зменшувався порівняно з контрольною групою. Відмічалось достовірно зменшення ТІ у хворих груп II і III порівняно з хворими групи IV, у хворих групи III порівняно з групою V та тенденція до зменшення у хворих групи II порівняно з групою V. Крім того, відмічалось достовірно зменшення даного показника у хворих групи III порівняно з хворими групи II і тенденція до зменшення у хворих групи V порівняно з хворими групи IV. У хворих групи III ТІ був достовірно меншим порівняно з хворими групи V і був меншим у хворих групи II порівняно з хворими групи IV. Це свідчить про погіршення гематотканинного обміну, в результаті чого виникає гіпоксія, що призводить до розвитку склеротичних і альтеративних змін у нирці.

В нирках хворих на гідронефроз II–III стадій виражені склеротично-атрофічні зміни розвивалися на тлі структурних змін у судинах і ознак порушення кровообігу. У судинах було виявлено гіпертрофію м'язового шару та склероз стінки, що призводило до різкого зменшення діаметра просвіту судини, у деяких судинах

відмічалось набухання ендотеліальних клітин, що призводило до звуження просвіту судини, та злушення їх у просвіт судини. В деяких випадках у стромі нирок хворих груп II та III була виявлена звивистість дугових і міждолькових артерій, що є ознакою дисплазії. Виражені структурні зміни в судинах поєднувалися з ознаками порушення кровообігу – повнокров'ям і тромбозом судин, крововиливами та набряком, що призводило до дистрофічно-некротичних змін і прогресування склерозу. Структурні зміни в судинах і ознаки порушення кровообігу були максимально вираженими у хворих із уродженими вадами СВС. Зазначені зміни в судинах і ознаки порушення кровообігу були більш вираженими у хворих групи III порівняно з хворими групи V.

На фоні виражених склеротичних змін у нирках відзначалась місцями осередкова, місцями дифузна лімфомакрофагальна інфільтрація, що свідчить про наявність хронічного інтерстиціального запалення, розвиток якого пов'язують із застоєм сечі в МСС [7]. Нами відзначено, що запальні зміни були максимально виражені у хворих із рецидивним перебігом (групи III і V), особливо у пацієнтів при уродженому генезі. Як відомо, результатом хронічного інтерстиціального запалення є склероз, тому й склеротичні зміни максимально виражені у хворих з рецидивним перебігом і гідронефрозом на фоні уроджених аномалій СВС.

У пацієнтів групи V, а особливо групи III, крім лімфомакрофагальної запальної інфільтрації відзначалось формування лімфоїдних фолікулів, що свідчило про розвиток імунного запалення. Імунне запалення призводило до тяжкого перебігу захворювання з прогресуванням і розвитком склерозу [8].

У перехідному епітелії МСС у зоні звуження відзначалися виражені дистрофічні, місцями некротичні, місцями десквамативні зміни. Атрофічні зміни перехідного епітелію та ступінь їх вираженості були різними в досліджуваних групах. Найбільші зміни відзначалися у хворих груп II та III. Крім того, ці порушення були більш вираженими в групах з рецидивним перебігом захворювання порівняно з безрецидивним перебігом. В епітелії МСС нижче місця звуження також відзначалися помірно виражені дистрофічні, некротичні та десквамативні зміни.

Виявлені структурні зміни в слизовій оболонці МСС як у ділянці звуження, так і нижче цієї ділянки призводять до втрати бар'єрних властивостей епітеліоцитів, що може сприяти потраплянню сечі в інтерстиціальний простір і розвитку запалення [9].

У пацієнтів групи II та особливо IV нижче місця звуження відзначалися осередкові проліферативні зміни, що є проявом компенсаторно-приспосувальних процесів. Виявлені в ході даного дослідження осередкові проліферативні процеси в слизовій МСС нижче місця звуження характеризують феномен «нестабільності» уротелію з фокальною активацією гіперпластичних реакцій в епітеліальному компартменті [10].

Аналіз питомих об'ємів структурних компонентів м'язового шару МСС показав достовірно зменшення питомого об'єму м'язової тканини у хворих на гідронефроз різного генезу порівняно з групою I, причому даний показник був достовірно нижчим у хворих груп II та III порівняно з хворими груп IV та V (табл. 3). Крім того, цей показник був достовірно меншим у хворих груп III і V порівняно з хворими груп II та IV відповідно, причому він був найнижчим у пацієнтів групи III. Достовірно менші показники питомого об'єму м'язової тканини у м'язовому шарі МСС хворих на гідронефроз свідчать про зменшення паренхіматозного компонента даного шару МСС.

Таблиця 3. Середні значення питомих об'ємів структурних компонентів мисково-сечовідного сегмента

Група	М'язова тканина, %	Сполучна тканина, %	Судини, %	ПСК	ТІ
I	65,30±2,73	19,00±2,26	15,70±2,04	1,88±0,11	0,24±0,0130
II	41,90±2,02 <sup>1, 3, 4, 5</sup>	51,00±2,04 <sup>1, 3, 4, 5</sup>	6,10±0,98 <sup>1, 3, 4, 5</sup>	0,73±0,05 <sup>1, 3, 4, 5</sup>	0,14±0,0084 <sup>1, 3, 4, 5</sup>
III	35,30±1,97 <sup>1, 2, 4, 5</sup>	60,60±2,01 <sup>1, 2, 4, 5</sup>	4,10±0,81 <sup>1, 2, 4, 5</sup>	0,54±0,04 <sup>1, 2, 4, 5</sup>	0,11±0,0074 <sup>1, 2, 4, 5</sup>
IV	51,30±2,04 <sup>1, 2, 3, 5</sup>	38,02±2,00 <sup>1, 2, 3, 5</sup>	10,68±1,15 <sup>1, 2, 3, 5</sup>	1,10±0,06 <sup>1, 2, 3, 5</sup>	0,21±0,0109 <sup>1, 2, 3, 5</sup>
V	46,50±2,04 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	45,29±2,04 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	8,21±1,06 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	0,87±0,06 <sup>1, 2, 3, 4</sup>	0,18±0,0089 <sup>1, 2, 3, 4</sup>

У хворих досліджуваних груп у стінці МСС, у тому числі в м'язовому шарі, відзначалися виражені склеротичні зміни, що призводили до атрофії паренхіми. Склеротично змінені ділянки були темно-червоного кольору при забарвленні пікрофуксином за Ван Гізеном і темно-синього кольору при забарвленні за Маллорі. В зоні звуження серед полів сполучної тканини м'язові волокна виглядали стоншеними, атрофічними, у деяких полях зору на невеликому протязі їх взагалі не було. Склеротичні зміни були максимально вираженими у хворих груп II і III, більше III.

В групі V в чотирьох досліджуваних випадках (21,05 %) у м'язовому шарі серед полів склерозу визначалися ділянки дистрофічного звапніння.

У пацієнтів груп II і особливо IV нижче структури в м'язовому шарі серед полів склерозу були виявлені як атрофічні м'язові волокна, так і м'язові волокна з ознаками гіпертрофії, що було проявом компенсаторно-приспосувальних процесів.

Зазначені зміни відбувалися на фоні підвищення стромального компонента, що підтверджувалося достовірно більшими показниками питомого об'єму сполучної тканини у всіх хворих на гідронефроз порівняно з контролем. Цей показник був достовірно більшим у хворих груп II та III і найбільшим у хворих групи III. Найменші значення цього показника спостерігалися у хворих групи IV.

Питомий об'єм судин у м'язовому шарі МСС хворих на гідронефроз був достовірно нижчим порівняно з контролем. У хворих груп II і III питомих об'єм судин був достовірно нижчим порівняно з хворими груп IV і V, причому максимальне зниження даного показника відмічалось у хворих групи III. Зниження питомого об'єму судин в МСС у хворих свідчить про неадекватну васкуляризацію даної тканини, результатом якої є розвиток і прогресування склерозу і виникнення альтеративних змін.

Розрахований нами ПСК характеризувався однотипними змінами як у нирках, так і у

МСС хворих. Так, даний показник був достовірно меншим у хворих груп II і III порівняно з хворими груп IV і V і найменшим у хворих групи III, а найвищим у хворих групи IV. Зниження ПСК у МСС хворих на гідронефроз відбувалося за рахунок підвищення питомого об'єму стромального компонента та зниження питомого об'єму паренхіматозного компонента.

Значення ПСК у МСС хворих на гідронефроз, як і значення даного показника у хворих в нирці, можна використовувати як діагностичний маркер встановлення генезу гідронефрозу та характеру перебігу захворювання. При значенні цього показника до 0,6 (включно) передбачають високу імовірність уродженої аномалії СВС і рецидив стриктури; від 0,6 до 0,8 (включно) – також високу імовірність уроджених аномалій СВС, але низьку імовірність рецидиву стриктури; від 0,8 до 1,0 (включно) – набутий характер обструкції та високу імовірність рецидиву стриктури; від 1,0 до 1,6 передбачають набутий характер обструкції, але низьку імовірність рецидиву стриктури.

У всіх хворих на гідронефроз ТІ в МСС був достовірно нижчим порівняно з відповідним показником контрольної групи. При рецидивному перебігу гідронефрозу різного генезу відмічалася достовірне зниження ТІ порівняно з хворими з безрецидивним перебігом. У хворих групи II ТІ був достовірно нижчим порівняно з хворими групи IV, а у хворих групи III – порівняно з хворими групи V. Зниження ТІ в МСС хворих на гідронефроз підтверджує погіршення трофіки тканини в зоні ураження, результатом якої є розвиток склеротичних змін.

Крім склеротичних змін у МСС визначалася місцями осередкова, місцями дифузна запальна лімфомакрофагальна інфільтрація. Запальні зміни були максимально вираженими у хворих груп III і V. При порівнянні зазначених змін встановлено, що у хворих груп II і III вони були більш вираженими, ніж у хворих груп IV і V. Причому в групах III та особливо V (так само, як і в тканині нирки даних груп) було виявлено формування лімфоїдних фолікулів, що свідчило про розвиток імунного запалення.

Морфологічні зміни в судинах МСС були виявлені у всіх хворих і характеризувалися

однотипністю проявів, однак ступінь їх вираженості залежала від етіології та перебігу захворювання. Деякі судини мікроциркуляторного русла були різко розширені та повнокровні, з ознаками тромбоутворення. В деяких полях зору виявлені крововиливи. У частині випадків стінки судин були склерозовані, просвіти їх звужені, місцями точкові. Відзначалися ознаки набряку. Виявлені зміни призводили до гіпоксії, що підтверджувалося наявністю ішемічно змінених м'язових волокон чорного кольору при забарвленні залізним фуксиліном за Реґо, та розвитку склерозу. Структурні зміни в судинах, ознаки порушення кровообігу та ішемічні зміни м'язових волокон були значно вираженими у хворих груп II і максимально – III. Крім того, ці зміни були більш вираженими при рецидивному перебігу захворювання порівняно з безрецидивним перебігом.

Таким чином, максимальні структурні зміни відмічено в нирках і МСС хворих на гідронефроз, обумовлений обструкцією МСС уродженого генезу, що можна пояснити наявністю ознак дисплазії. При цьому диспластичні зміни були більш вираженими у хворих групи III порівняно з хворими групи II, чим можна пояснити виникнення рецидиву захворювання. Крім того, рецидивний перебіг захворювання у хворих групи III може бути також пов'язаний і з розвитком імунного запалення, яке призводить до важкого перебігу захворювання і розвитку склерозу. У хворих групи IV виникнення стриктур МСС може бути пов'язано з травмами, зумовленими стоянням каменю або проведеними раніше хірургічними втручаннями, які призвели до розвитку запальних змін, у результаті яких розвився склероз із подальшим звуженням МСС. У хворих групи V такий же механізм розвитку стриктур, як і в групі IV, а виникнення рецидиву захворювання може бути обумовлено розвитком імунного запалення, яке посилює склеротичні процеси.

#### **Висновки**

1. В ході проведеного морфологічного дослідження в нирках і мисково-сечовідному сегменті виявлені склеротично-атрофічні, запальні, дистрофічні, некротичні зміни, ознаки порушення кровообігу та набряку, максимально виражені у хворих на гідронефроз із рецидивним перебігом при набутій обструкції мисково-сечовідного сегмента та у хворих на

гідронефроз, що обумовлений обструкцією мисково-сечовідного сегмента на фоні аномалій розвитку сечовидільної системи, особливо у разі рецидивного перебігу. Відмінною структурною особливістю досліджуваних фрагментів тканин на фоні аномалій розвитку сечовидільної системи є наявність ознак дисплазії.

2. Імунне запалення, що характеризувалося формуванням лімфоїдних фолікулів і посилювало склеротичний процес, було виявлено

у пацієнтів, які мали рецидиви стриктури мисково-сечовідного сегмента, особливо у хворих з аномаліями розвитку сечовидільної системи.

3. Запропоновано шкали з використанням паренхіматозно-стромального коефіцієнта в нирках і мисково-сечовідному сегменті, за якими можна передбачити вроджений чи набутий генез обструкції та прогнозувати або виключити імовірність розвитку рецидиву стриктур мисково-сечовідного сегмента.

### Література

1. Урологія / С.П. Пасечніков, С.О. Возіанов, В.М. Лісовий та ін.; за ред. С.П. Пасечнікова. – Вінниця : Нова книга, 2013. – 432 с.
2. Гидронефроз : руководство / под ред. проф. Л.В. Глыбочко, проф. Ю.Г. Аляева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 208 с.
3. Морфологическая картина почек при врожденном гидронефрозе у детей / Э.В. Портнягина, В.А. Юрчук, Е.В. Портнягин и др. // Вестник клинической больницы. – 2010. – № 51. – С. 36–39.
4. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А. И. Кобзарь. – М. : Физматлит, 2012. – 816 с.
5. Патологическая извилистость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю.В. Смирнова, В.П. Куликов, А.В. Суворова и др. // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 39–43.
6. Современные подходы в диагностике и хирургическом лечении венозных форм врожденных сосудистых мальформаций нижних конечностей / Л.М. Чернуха, А.А. Гуч, М.О. Артеменко и др. // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 4. – С. 48–55.
7. Разработка модели и морфологическая характеристика почек при неполной (варьирующей) окклюзии мочевыводящих путей / Д.А. Соснин, А.Ю. Кропачев, Г.А. Складенко и др. // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – № 1. – С. 24–26.
8. Антитела к фактору некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) при иммунном поражении яичников у мышей / Н.В. Макогон, Т.Ю. Вознесенская, Т.М. Брызгина и др. // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 36–39.
9. Ишемия мочевого пузыря как причина его дисфункции после острой задержки мочи / В.И. Кирпатовский, Е.Ю. Плотников, И.С. Мудрая и др. // Эксперим. и клин. урология. – 2012. – № 3. – С. 9–14.
10. Исаенко В.И. Структурные реакции слизистой оболочки мочевого пузыря при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии простаты / В.И. Исаенко, Н.А. Абдуллаев, М.М. Бобоев // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 6 (134). – С. 151–155.

**В.И. Савенков, И.В. Сорокина, М.С. Мирошниченко**

#### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ ПОЧКИ И ЛОХАНОЧНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО СЕГМЕНТА У ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ГИДРОНЕФРОЗОМ С УЧЕТОМ ЭТИОЛОГИИ И ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

В ходе проведенного морфологического исследования в почках и лоханочно-мочеточниковых сегментах обнаружены склеротически-атрофические, воспалительные, дистрофические, некротические изменения, признаки нарушения кровообращения и отека, максимально выраженные у больных с гидронефрозом с рецидивирующим течением при приобретенной обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента и у больных с гидронефрозом, обусловленным обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента на фоне аномалий развития мочевыделительной системы, особенно в случае рецидивирующего течения. Отличительной структурной особенностью исследуемых фрагментов тканей на фоне аномалий развития мочевыделительной системы является наличие признаков



дисплазии. Предложены шкалы с использованием паренхиматозно-стромальных коэффициентов в почках и лоханочно-мочеточниковых сегментах, по которым можно предположить врожденный или приобретенный генез обструкции, прогнозировать или же исключить вероятность рецидива стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента.

**Ключевые слова:** гидронефроз, стриктура, морфология, клинические формы.

*V.I. Savenkov, I.V. Sorokina, M.S. Myroshnychenko*

**MORPHOLOGICAL FEATURES THE TISSUE OF KIDNEY AND URETEROPELVIC SEGMENT IN OPERATED PATIENTS WITH HYDRONEPHROSIS CONSIDERING THE ETIOLOGY AND COURSE OF DISEASE**

In the course of morphological studies in kidneys and ureteropelvic segments sclerotic, atrophic, inflammatory, degenerative, necrotic changes, signs of circulatory disturbances and edema were observed, the most pronounced in patients with hydronephrosis with recurrent course with acquired obstruction of ureteropelvic segment and in patients with hydronephrosis caused by obstruction of the ureteropelvic segment on the background of congenital anomalies of the urinary system, especially in the case of recurrent course. The distinctive structural feature of the studied tissue fragments on the background of congenital anomalies of the urinary system is the presence of signs of dysplasia. The authors proposed the scale with the use of parenchymal-stromal coefficients in kidneys and ureteropelvic segments on the basis of which it is possible to suggest congenital or acquired genesis of the obstruction, predict or exclude the probability of the recurrence of ureteropelvic segment strictures.

**Key words:** hydronephrosis, stricture, morphology, clinical forms.

*Поступила 12.02.15*

УДК 616.36-006.4-091.8-074/-078

*В.А. Туманский, М.Д. Зубко*

*Запорожский государственный медицинский университет*

### **ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ И АПОПТОЗА КЛЕТОК В ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ ПЕЧЕНИ**

С целью определения апоптотической и пролиферативной активности клеток холангиоцеллюлярной карциномы (ХЦК) в трепанобиоптатах печени 36 больных проведено иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии p53, каспазы-3 и Ki-67. Установлено, что гиперэкспрессия ядерного белка p53 отмечалась в 41,73 % случаев, в 16,66 % случаев определялся высокий уровень этого протеина. Низкий уровень экспрессии p53 отмечался у 36,11 % больных ХЦК печени. У 5,5 % больных ХЦК экспрессия этого маркера в ядрах опухолевых клеток отсутствует. В ХЦК преобладал низкий уровень цитоплазматической экспрессии фермента апоптотической дегградации клеток каспазы-3, выявленный у 50 % больных. Умеренный и высокий уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 был выявлен у равного количества пациентов – по 25 %. В то же время у пациентов, у которых отмечалась гиперэкспрессия p53, уровень экспрессии каспазы-3 был слабым или умеренным. Установлено, что в ХЦК преобладает умеренный уровень экспрессии Ki-67, выявленный у 50 % больных, у 22,22 % определяется высокий уровень экспрессии этого протеина, и еще у 22,22 % больных – низкий уровень экспрессии Ki-67, у 5,56 % больных экспрессия этого маркера не определялась.

**Ключевые слова:** холангиоцеллюлярный рак, экспрессия, p53, каспаза-3, Ki-67.

Холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК) печени характеризуется агрессивным течением и значительными географическими различиями заболеваемости, которые коррелируют с распространенностью желчнокаменной болезни и глистных инвазий. В зависимости от региона заболеваемость холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) варьирует от 1 до 7 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. В странах ЕС заболеваемость холангиоцеллюлярным раком печени составляет 0,9–1,3 на 100 тыс. населения в год [3]. Результаты лечения ХЦР печени остаются неутешительными. По литературным данным, вероятность пятилетней выживаемости больных колеблется от 26 до 35 % [4], двухлетняя выживаемость составляет 62,9 % [5]. Важной составляющей агрессивного течения ХЦК является приобретение опухолевыми клетками приоритетных свойств быстрого размножения и распространения в печени, в которых, наряду с другими особенностями, определенную роль играют изменения уровня клеточной пролиферации и апоптоза [6]. Уровень клеточной пролиферации в опухоли чаще всего определяется иммуногистохимическими методами по экс-

прессии клетками ядерного белка Ki-67, а уровень апоптоза в опухоли анализируется по ядерной экспрессии белка p53 и цитоплазматической экспрессии фермента каспаза-3. Литературные данные о пролиферативной и апоптотической активности клеток ХЦК малочисленны и противоречивы. По мнению разных авторов, экспрессия p53 иммуногистохимически определяется в 20–80 % случаев ХЦК [6–8]. X. Wang Zhang J. et al. [8] положительную экспрессию Ki-67 и p53 обнаружили в 96,7 и 53,3 % образцов ХЦК соответственно. Уровень экспрессии каспазы-3 в ХЦК пока не изучен.

Цель работы – иммуногистохимическими методами определить апоптотическую (p53, каспаза-3) и пролиферативную (Ki-67) активность клеток ХЦР печени.

**Материал и методы.** Проведено комплексное патогистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов печени 36 больных ХЦР. Средний возраст больных – (58,87±11,72) года (33–83 года). В контрольной группе исследовали биоптаты печени пяти умерших от соматических заболеваний без клинико-биохимических

© В.А. Туманский, М.Д. Зубко, 2015

и морфологических признаков поражения печени.

Столбики трепанобиоптатов печени фиксировали в забуференном 10%-ном формалине и заливали в парафин. На ротационном микротоме HM-3600 (MICROM Laborgerate GmbH, Германия) изготавливали серийные срезы толщиной 3–4 мкм для их окраски гематоксилином и эозином, а также для иммуногистохимических исследований. В соответствии со стандартизованными протоколами в парафиновых срезах ткани печени после температурного демаскирования антигенов и подавления активности эндогенной пероксидазы проводили иммуногистохимические исследования с использованием соответствующих первичных антител и системы визуализации DAKO EnVision+ System (DAKO, Дания) с диаминобензидином (DAB).

Пролиферативную активность клеток ХЦК устанавливали непрямым иммунопероксидазным методом с использованием моноклональных антител Мо а-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1 (DAKO, Дания). Уровень апоптоза клеток гепатоцеллюлярных карцином определяли моноклональными антителами Мо а-Hu Caspase 3 Ab-3, Clone 3CSP03 (Thermo Fisher Scientific Inc. – США) и Мо а-Hu p53 Protein (clon DO-7) (DAKO Cytomation, Дания). Результаты каждой иммуногистохимической реакции оценивали полуколичественным методом путем подсчета процента положительно окрашенных клеток в стандартизованном поле зрения микроскопа AxioPlan 2 (фирмы Carl Zeiss, Германия) при увеличении 200, в каждом случае анализировали 200 клеток в трех полях зрения. Пролиферативную активность клеток опухоли определяли по ядерной экспрессии Ki-67 в баллах (B. Risberg et al.) [9]: 0 баллов = 0–5 % клеток с иммунопозитивными ядрами, 1 балл = 6–25 %, 2 бал-

ла = 26–50 %, 3 балла = 51–75 %, 4 балла = 76–100 % клеток с иммунопозитивными ядрами. При определении уровня экспрессии маркера Ki-67 0–1 балл оценивали как низкий уровень экспрессии, 2 и 3 балла – как умеренный уровень экспрессии, 4 балла – как высокий уровень экспрессии. Уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 расценивали как низкий при наличии 0–33 % иммунопозитивных клеток ХЦК, как умеренный при наличии 34–66 % иммунопозитивных клеток и как высокий при наличии 67–100 % иммунопозитивных клеток ХЦК (E. Joachim et al.) [10]. Низкий уровень экспрессии p53 регистрировали при наличии <10 % клеток с иммунопозитивными ядрами, высокий уровень при наличии 11–29 % иммунопозитивных клеток, а о гиперэкспрессии этого маркера свидетельствовало наличие ≥ 30 % таких клеток (Jian-Liu et al.) [11].

Полученные результаты статистически обрабатывали. Рассчитывали 95%-ный доверительный интервал среднего значения.

**Результаты и их обсуждение.** Иммуногистохимические исследования протеина p53, являющегося продуктом онкосупрессорного гена p53, показали, что у 41,73 % больных ХЦК в опухоли определялось ≥ 30 % [(63,75±20,19) %] p53-иммунопозитивных клеток, что свидетельствовало о гиперэкспрессии ядерного белка p53 в злокачественных клетках. Высокий уровень ядерной экспрессии p53, при котором в ХЦК наблюдалось от 10 до 29 % (20,47±3,53) p53-иммунопозитивных клеток, определялся у 16,66 % пациентов. У 36,11 % больных ХЦК уровень экспрессии p53 был низким, в опухоли выявлялось менее 10 % (5,54±0,39) клеток с иммунопозитивными ядрами (таблица), у 5,5 % больных экспрессия p53 в ядрах опухолевых клеток отсутствовала.

*Характеристика экспрессии Ki-67, p53, каспазы-3 в опухоли у больных с холангиоцеллюлярной карциномой печени*

Уровень экспрессии антигенов в клетках ХЦК	Количество больных с экспрессией в опухоли, %		
	протеина p53	каспазы-3	белка Ki-67
Гиперэкспрессия	41,73		
Высокий уровень	16,66	25	22,22
Умеренный уровень	–	25	50
Низкий уровень	36,11	50	22,22

Экспрессии протеина p53 в ядрах клеток перифокальной неопухолевогой ткани нами не выявлено. Это объясняется тем, что в норме ген p53 реагирует на появление в делящейся клетке мутантной ДНК остановкой клеточного цикла и стимуляцией апоптоза, а кодируемый им белок p53 имеет короткий период полураспада и поэтому иммуногистохимическими методами не обнаруживается в здоровой ткани. При мутации гена p53 в ядрах опухолевых клеток накапливается неактивный, мутантный протеин p53, определяемый иммуногистохимическими методами [12], при этом гиперэкспрессия протеина p53 свидетельствует о высокой степени инактивации онкосупрессорного гена p53 [13]. В связи с мутацией и инактивацией гена p53 падает своевременная апоптотическая элиминация опухолевых клеток с мутантной ДНК, снижается уровень их апоптоза, прекращается нормальная фенотипическая дифференцировка новых клеточных поколений в эпителий холангиол, нарастает неконтролируемая пролиферация опухолевых клеток с дефектной ДНК и прогрессирование ХЦР [6, 14].

По результатам молекулярно-генетических исследований мутация гена p53 обнаруживается в 28–61 % ХЦК [6, 13]. A. Tannapfel et al. [6] обнаружили мутацию гена p53 в ХЦК у 37 % больных (у 15 из 41 обследованных пациентов), при этом положительная экспрессия белка p53 была установлена у 14 из 15 (93,33 %) больных с мутацией гена p53 в опухоли. Согласно S.A. Geller et al. [7], экспрессия p53 определяется более чем в 60 % ХЦК. Liu Xiao-Fang et al. [13] положительную экспрессию p53 установили в 52,8 % случаев ХЦР печени. Ряд исследователей обнаруживают взаимосвязь между гиперэкспрессией протеина p53 в холангиокарциноме, плохим ее прогнозом и уменьшением выживаемости больных [15, 16]. Другие авторы не находят связи между уровнем экспрессии p53 в холангиокарциноме и неблагоприятным прогнозом заболевания [17, 18] или говорят о независимой прогностической значимости экспрессии белка p53 в дистальной (внепеченочной) холангиокарциноме [19].

На сегодняшний день доказано, что Fas-индуцированный апоптоз опухолевых клеток ХЦК реализуется активацией каспазы-3 и -8 [20, 21].

По результатам иммуногистохимических исследований было установлено, что в 50 % случаев уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 опухолевыми клетками был низким, при котором в опухоли обнаруживалось (17,22±5,33) % иммунопозитивных клеток, у 25 % пациентов в опухоли выявлено (47,22±10,57) % таких клеток, что соответствует умеренному уровню экспрессии каспазы-3. Выраженный уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3, при котором в опухоли было выявлено (85,55±12,12) % иммунопозитивных клеток, отмечался в 25 % случаев ХЦК. Это подтверждает сложившееся в онкопатологии положение о том, что высокая экспрессия белка p53, обусловленная мутацией и инактивацией гена p53, сопряжена со снижением уровня апоптоза опухолевых клеток.

Маркер клеточной пролиферации Ki-67 является одним из наиболее востребованных в онкопатологии для морфологического определения степени активности злокачественного новообразования. В результате проведенных нами иммуногистохимических исследований установлено, что усредненный уровень экспрессии Ki-67 в ядрах клеток ХЦК у обследованных больных составил (2,64±1,07) балла, при этом в опухолевой ткани в среднем определялось 24,56–58,75 % клеток с иммунопозитивными ядрами, что соответствовало умеренному уровню клеточной пролиферации ХЦК. При углубленном анализе выяснилась очень большая индивидуальная вариабельность уровня пролиферации клеток ХЦК у обследованных больных. У 50 % больных уровень экспрессии Ki-67 клетками ХЦК был умеренным (составлял 2–3 балла), у 22,22 % пациентов он был высоким (составлял 4 балла), у 22,22 % – низким (1 балл), у 5,56% больных очень слабая экспрессия этого маркера была ниже порога чувствительности иммуногистохимического метода и расценивалась как негативная. В окружающей опухоль строме определялось (19,87±5,72) % клеток с Ki-67-иммунопозитивными ядрами, что соответствовало низкому уровню клеточной пролиферации – 1 балл. Аналогичные данные были получены Xiao-Ping Tan et al. [22], которые установили, что Ki-67-иммунопозитивные клетки составляли в ХЦК (58,84±15,72) % и в окружающей неопухолевогой ткани (29,63±14,52) %.

## Выводы

1. В клетках холангиоцеллюлярной карциномы печени у большинства больных определяется или гиперэкспрессия ядерного белка p53 (наблюдавшаяся у 41,73 % пациентов) или высокий уровень ядерной экспрессии этого протеина (отмеченный у 16,66 % пациентов). Низкий уровень ядерной экспрессии p53 в клетках холангиоцеллюлярной карциномы печени имеет место у 36,11 % больных, у 5,5 % больных экспрессия этого белка в ядрах опухолевых клеток отсутствует.

2. В холангиоцеллюлярной карциноме у 50 % больных отмечается низкий уровень экспрессии фермента апоптотической деграда-

ции клеток каспазы-3, у 25 % пациентов – умеренный уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3. Высокий уровень экспрессии каспазы-3 в клетках холангиоцеллюлярной карциномы выявлен у 25 % больных.

3. В холангиоцеллюлярной карциноме преобладает умеренный уровень ядерной экспрессии Ki-67 опухолевыми клетками, выявленный у 50 % больных; у 22,22 % пациентов определяется высокий уровень экспрессии этого протеина, еще у 22,22 % больных – низкий уровень экспрессии Ki-67. У 5,56 % больных холангиоцеллюлярным раком очень слабая экспрессия Ki-67 опухолевыми клетками была ниже порога чувствительности иммуногистохимического метода.

## Литература

1. Karaliotas Ch.C. Liver and Biliary Tract Surgery / Ch.C. Karaliotas, E. Broelsch, Nagy A. Habib // Springer Wien – New York, 2006. – 279 p.
2. D'Angelica Michael I. Resectable hilar cholangiocarcinoma: surgical treatment and long-term outcome / M.I. D'Angelica // Surg. Today. – 2004. – Vol. 34 (11). – P. 885–890.
3. Eckell F. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке желчного пузыря и желчных протоков / F. Eckell, T. Brunner, S. Jelic // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). – М.: Изд. гр. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 103–109.
4. Eckell F. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Eckell, T. Brunner, S. Jelic // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22 (suppl 6). – P. 40–44.
5. Хирургическое лечение первичного рака печени / Ю.Н. Патютко, И.В. Сагайдак, Е.С. Чугуев и др. // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 197–202.
6. Mutations of p53 tumor suppressor gene, apoptosis, and proliferation in intrahepatic cholangiocellular carcinoma of the liver / A. Tannapfel, L. Weinans, F. Geissler, et al. // Digestive Diseases and Sciences. – 2002. – Vol. 45 (2). – P. 317–324.
7. Geller S.A. Primary and metastatic Malignant Tumors of the Liver / S.A. Geller, L.M. Petrovic // Biopsy Interpretation of the Liver; 2nd ed. – Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2009. – 416 p.
8. X. Wang Zhang J. Result of p53, Ki-67 protein expression in cholangiocarcinoma with in situ hybridization and immunohistochemistry methods / X. Wang Zhang J., Chen J. // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. – 2000. – Vol. 22 (1). – P. 57–60.
9. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications / B. Risberg, K. Karlsson, V. Abeler, et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2002. – Vol. 21, № 2. – P. 155–160.
10. p21(WAF1/Cip1) protein expression in normal, hyperplastic and malignant endometrium. Correlation with hormone receptor status, C ERBB 2 oncoprotein, BCL 2 and other cell cycle related proteins (RB, p53, Ki-67, PCNA) / E. Ioachim, E. Kitsiou, A. Mitselou, et al. // Experim. Oncology. – 2003. – Vol. 25 (3). – P. 200–205.
11. Predictive significance of the alterations of p16INK4A, p14ARF, p53, and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer / Jian Liu Wang, B.Y. Zheng, X.D. Li, T. Angström, et al. // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (7). – P. 2407–2414.
12. Абраменко И.В. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии / И.В. Абраменко, А.А. Фильченков // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 21–30.
13. Correlation of p53 gene mutation and expression of p53 protein in cholangiocarcinoma / Xiao-Fang Liu, Zhang H., Zhu S.G., et al. // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12 (29). – P. 4706–4709.

14. The tumor suppressor p53: cancer and aging / Z. Feng, W. Hu, G. Rajagopal, A.J. Levine // *Cell Cycle*. – 2008. – Vol. 7 (7). – P. 842–847.
15. Results of resection for hilar cholangiocarcinoma with analysis of prognostic factors / R. Havlik, E. Sbisà, A. Tullo [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2000. – Vol. 47 (34). – P. 927–931.
16. p53 overexpression and K-ras gene mutations in primary sclerosing cholangitis-associated biliary tract cancer / S.A. Ahrendt, A. Rashid, J.T. Chow, et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2000. – Vol. 7 (4). – P. 426–31.
17. Microsatellite alterations in liver fluke related cholangiocarcinoma are associated with poor prognosis / T. Limpaboon, K. Krissadarak, B. Sripa, et al. // *Cancer Lett.* – 2002. – Vol. 181 (2). – P. 215–222.
18. 14-3-3sigma negatively regulates the cell cycle, and its down-regulation is associated with poor outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma / Y. Kuroda, S. Aishima, A. Taketomi, et al. // *Hum. Pathol.* – 2007. – Vol. 38 (7). – P. 1014–1022.
19. Distal bile duct carcinoma: prognostic factors after curative surgery. A series of 112 cases / Q. Cheng, X. Luo, B. Zhang, et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14 (3). – P. 1212–1219.
20. Apoptosis and tumorigenesis in human cholangiocarcinoma cells. Involvement of Fas/APO-1 (CD95) and calmodulin / G. Pan, S.M. Vickers, A. Pickens, et al. // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155 (1). – P. 193–203.
21. IFN-gamma upregulates apoptosis-related molecules and enhances Fas-mediated apoptosis in human cholangiocarcinoma / E.Y. Ahn, G. Pan, S.M. Vickers, J.M. McDonald // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 100 (4). – P. 445–451.
22. Upregulated expression of Mina53 in cholangiocarcinoma and its clinical significance / Xiao-Ping Tan, Qing Zhang, Wei-Guo Dong, et al. // *J. Oncology Letters.* – 2012. – Vol. 3 (5). – P. 1037–1041.

**В.О. Туманський, М.Д. Зубко**

#### **ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ТА АПОПТОЗУ КЛІТИН В ХОЛАНГІОЦЕЛЮЛЯРНОМУ РАКУ ПЕЧІНКИ**

З метою визначення апоптотичної та проліферативної активності клітин холангіоцелюлярної карциноми (ХЦК) у трепанобіоптатах печінки 36 хворих проведено імуногістохімічне дослідження рівня експресії p53, каспази-3 та Ki-67. Встановлено, що гіперекспресія ядерного білка p53 визначалася в 41,73 % випадків, у 16,66 % випадків мав місце високий рівень цього протеїну. Низький рівень експресії p53 визначався у 36,11 % хворих на ХЦК печінки. У 5,5 % хворих на ХЦК експресія цього маркера в ядрах пухлинних клітин була відсутньою. У ХЦК переважав низький рівень цитоплазматичної експресії ферменту апоптотичної деградації клітин каспази-3, виявлений у 50 % хворих. Помірний і високий рівень цитоплазматичної експресії каспази-3 був виявлений у рівної кількості пацієнтів – по 25 %. У той же час у пацієнтів, у яких визначалася гіперекспресія p53, рівень експресії каспази-3 був слабким або помірним. Встановлено, що в ХЦК переважає помірний рівень експресії Ki-67, виявлений у 50 % хворих, у 22,22 % пацієнтів визначається високий рівень експресії цього протеїну, ще у 22,22 % хворих – низький рівень експресії Ki-67, і у 5,56 % хворих експресія цього маркера не визначалася.

**Ключові слова:** холангіоцелюлярний рак, експресія, p53, каспаза-3, Ki-67.

**V.A. Tumanskiy, M.D. Zubko**

#### **IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF PROLIFERATIVE ACTIVITY AND APOPTOSIS IN CHOLANGIOCELLULAR LIVER CANCER**

To determine the apoptotic and proliferative activity of cholangiocellular carcinoma (CCC) in trephine biopsy of the liver in 36 patients the immunohistochemically level of p53, caspase-3 and Ki-67 expression were studied. There was found that in 41.73% of cases the hyperexpression of nuclear p53 protein in cells was detected, in 16.66% of cases – a high level of expression of this protein, and in 36.11% of cases – a low level of p53 expression. In CCC predominant cytoplasmic expression of low levels of enzyme degradation of apoptotic cells caspase-3 was detected in 50% of patients, moderate and high cytoplasmic expression of caspase-3 was detected in an equal number of patients – 25%. At the same time in patients with marked overexpression of p53, the expression of caspase-3 was mild or moderate. It is established that in the CCC prevailed moderate level of expression of Ki-67, which was observed in 50% of patients, in 22.22% it was high and in 22.22% of patients – it was low and in 5.56% of patients the expression of this marker has not been determined.

**Key words:** cholangiocellular cancer, the expression, p53, caspase-3, Ki-67.

*Поступила 17.02.15*

УДК 615.33.015.8:579.84:614.212:617-089

*Т.А. Чумаченко, И.И. Несвижская, С.Ю. Пивненко\*,  
Т.В. Шепилова\*, Т.Н. Горленко\*\**

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*ГУ «Харьковский областной лабораторный центр Госсанэпидслужбы Украины»*

*\*\*Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии  
имени В.И. Шаповала*

## **РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В ХИРУРГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ ЛЕЧЕБНО- ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Представлены результаты анализа структуры и уровня распространенности грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов хирургических отделений лечебно-профилактических учреждений Харьковской обл. в 2013 г. Наиболее часто определялись следующие грамотрицательные микроорганизмы: *E. coli* (1739 клинических изолятов; 44,9 %), *Ps. aeruginosa* (877 изолятов; 22,7 %), *Klebsiella spp.* (791 изолят; 20,4 %) и *Enterobacter spp.* (463 изолята; 12,0 %). Общее количество выделенных штаммов, резистентных к бета-лактамам антибиотикам, составляло от 10,4 % для бактерий рода *Enterobacter* до 34,8 % для *Pseudomonas aeruginosa*. Проведенное исследование показало актуальность проблемы резистентности микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов и дало возможность определить направления дальнейшего совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с медицинской помощью.

**Ключевые слова:** *антибиотикорезистентность, грамотрицательные микроорганизмы, бета-лактамы антибиотиков, бета-лактамазы расширенного спектра действия.*

Отмечающееся во всем мире повышение резистентности микроорганизмов к действию всех антибактериальных препаратов, участвовавшие внутри- и внебольничные вспышки, вызванные резистентными штаммами бактерий, являются глобальной проблемой медицины, решение которой невозможно без оценки уровней резистентности возбудителей к тому или иному антибиотику как на региональном, так и на общенациональном уровне [1–4].

Группой проблемных микроорганизмов являются штаммы бактерий, продуцирующие ферменты – бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) действия [1, 2, 5]. Основными БЛРС-продуцентами являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, роды *Enterobacter* и *Salmonella*), а также неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы – *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [6, 7].

© Т.А. Чумаченко, И.И. Несвижская, С.Ю. Пивненко и др., 2015

Механизм действия БЛРС связан с их гидролитическим действием на бета-лактаманное кольцо – часть структуры бета-лактаманых антибиотиков, основными представителями которых являются препараты подгрупп пенициллинов (пенициллины G и V, ампициллин, амоксициллин, оксациллин, метициллин, пиперациллин и др.), цефалоспоринов первого (цефазолин, цефалексин), второго (цефаклор, цефамандол, цефуроксим, цефокситин), третьего (цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтриаксон) и четвертого (цефепим) поколений; карбапенемов (имипенем, меропенем, эртапенем) и монобактамов (азтреонам). Для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами – продуцентами БЛРС, применяются также комбинированные препараты – сочетание пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз – клавулановой кислотой, сульбактамом или тазобактамом (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/суль-

бактам), но их эффективность не всегда подтверждается клиническими данными [7, 8].

Считается, что именно выработка БЛРС является основным механизмом приобретения резистентности различных видов грамотрицательных бактерий к широко используемому антибиотикам [3].

Известно, что микроорганизмы – продуценты БЛРС, трудно выявляются общепринятыми микробиологическими методами, являются причиной вспышек внутрибольничных инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, ожоговых, урологических, что приводит к удлинению сроков пребывания пациентов на стационарном лечении, увеличению расходов на здравоохранение, росту заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, и смертности среди пациентов [7].

Цель работы – изучить структуру и уровень распространенности грамотрицательных микроорганизмов, резистентных к действию бета-лактамовых антибиотиков, в Харьковской области в современных условиях.

**Материал и методы.** Проведены анализ результатов 3870 бактериологических исследований штаммов микроорганизмов, выделенных от больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений Харьковской обл. в 2013 г., и оценка их чувствительности к действию антимикробных препаратов.

**Результаты и их обсуждение.** Проанализированы четыре наиболее часто встречающихся грамотрицательных микроорганизма: *E. coli* (1739 клинических изолятов; 44,9 %), *Ps. aeruginosa* (877 изолятов; 22,7 %), *Klebsiella spp.* (791 изолят; 20,4 %) и *Enterobacter spp.* (463 изолята; 12,0 %). Эти

данные согласуются с данными зарубежных авторов. Так, в исследовании H.S. Sader с соавт. [9] из 11 основных выделяемых в Европе и США грамотрицательных изолятов наиболее часто встречались те же четыре микроорганизма, хотя и в несколько другом порядке. Чаще всего выделялись штаммы *Ps. aeruginosa* (20,9 % в США и Европейском регионе), затем следуют представители *Klebsiella spp.* (9,7 % в США и 11,6 % в Европе), реже встречались *Enterobacter spp.* (5,9 и 5,5 % соответственно) и *E. coli* (5,5 и 11,8 % соответственно).

Обращает на себя внимание большая доля резистентных к антибиотикам штаммов среди всех выделенных клинических изолятов (таблица).

Так, к антибиотикам группы бета-лактамов были резистентны 32,0 % всех выделенных клинических изолятов грамотрицательных микроорганизмов. Штаммы *E. coli* были устойчивы к антибиотикам подгруппы пенициллинов в 33,9 % исследований, к подгруппе цефалоспоринов в 32,2 %, к карбапенемам в 12,0 % исследований. Бактерии рода *Enterobacter* были устойчивы к бета-лактамам в 10,4 % случаев, наибольшая устойчивость была отмечена к пеницилинам – 10,8 % выделенных штаммов, к цефалоспорином – 10,6 %, к карбапенемам – 4,0 % всех выделенных штаммов. Бактерии рода *Klebsiella spp.* проявляли устойчивость к бета-лактамам в 22,8 % исследований, наиболее часто резистентность отмечалась к подгруппе карбапенемов (42,7 %), затем пенициллинов (28,4 %) и цефалоспоринов (15,4 %). Все изоляты *Ps. aeruginosa* были устойчивы к азтреонаму (подгруппа монобактамов), кроме того, высокая устойчивость отмечалась

Частота встречаемости грамотрицательных микроорганизмов, резистентных к антибиотикам группы бета-лактамов, в хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений Харьковской обл. в 2013 г., %

Микроорганизм	Количество выделенных штаммов					
	общее	резистентных к бета-лактамам	резистентных к пеницилинам	резистентных к цефалоспорином	резистентных к карбапенемам	резистентных к монобактамам
<i>Escherichia coli</i>	1739 (44,9)	566 (32,0)	293 (33,9)	264 (32,2)	9 (12,0)	–
<i>Enterobacter spp.</i>	463 (12,0)	183 (10,4)	93 (10,8)	87 (10,6)	3 (4,0)	–
<i>Klebsiella spp.</i>	791 (20,4)	403 (22,8)	245 (28,4)	126 (15,4)	32 (42,7)	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	877 (22,7)	615 (34,8)	233 (26,9)	343 (41,8)	31 (41,3)	8 (100)
Всего	3870	1767	864	820	75	8

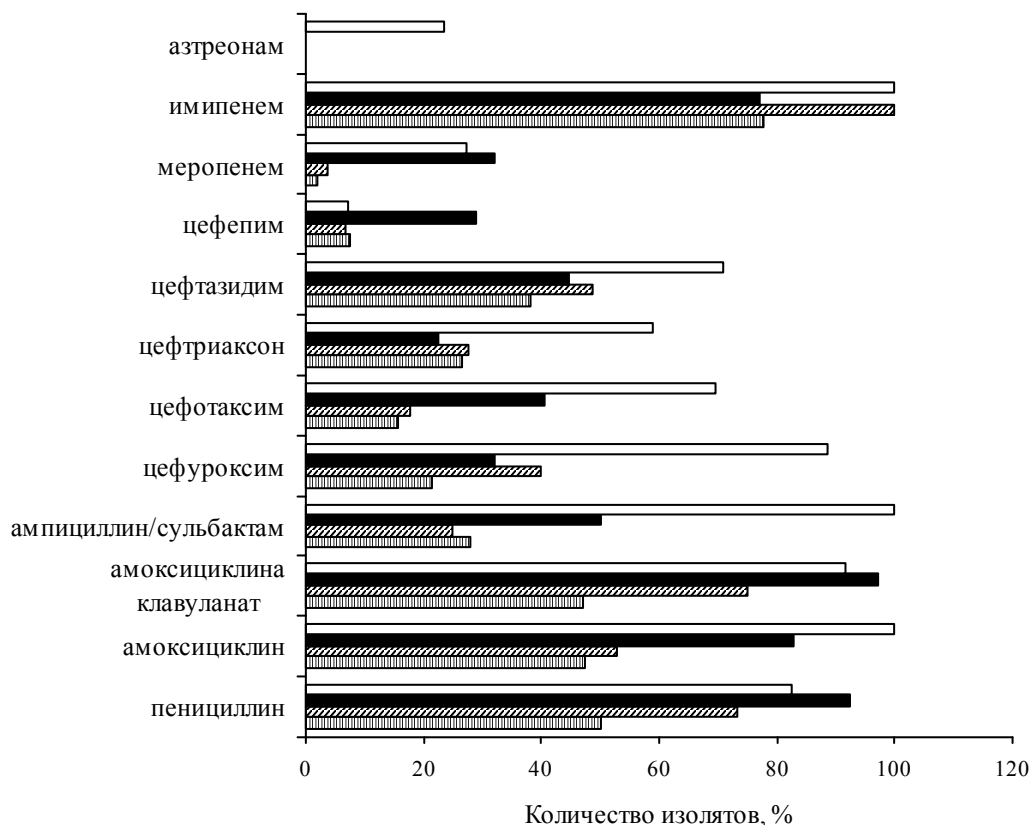


к цефалоспорином и карбапенемам (41,8 и 41,3 % соответственно), 34,8 % были резистентны к препаратам пенициллинового ряда.

Анализ показал, что устойчивость к пенициллину отмечалась у 50,0–92,5 % изолятов (рисунок).

лоспоринов IV поколения, устойчивы 6,7 – 29,1 % изолятов.

Неблагоприятным признаком является отмечающаяся резистентность микроорганизмов к карбапенемам: к меропенему устойчивы 2,1 – 31,9 % изолятов; к имипенему –



Резистентность клинических изолятов *E. coli* (□); *Ps. aeruginosa* (■); *Klebsiella spp.* (▨); *Enterobacter spp.* (▤) к бета-лактамам антибиотикам

К амоксициллину проявили резистентность 47,4 – 100 % изолятов. Устойчивость к антибиотикам, содержащим ингибиторы бета-лактамаз, проявили: 46,9 – 97,1 % штаммов возбудителей – к амоксициллину клавуланату и 25,0 – 100 % к ампициллину/сульбактаму.

Особое беспокойство вызывает наблюдающаяся резистентность бактерий к антибиотикам из подгруппы цефалоспоринов II, III и даже IV поколения: к цефуроксиму резистентны 21,4 – 88,5 % всех клинических изолятов; к цефотаксиму – 15,6 – 69,7 %; к цефтриаксону – 22,4 – 59,1 %; к цефтазидиму, который считается маркером продукции БЛРС микроорганизмами вследствие его высокой чувствительности к бета-лактамазам, – 38,1 – 71 %; к цефепиму – антибиотик подгруппы цефа-

76,9 – 100 %. Среди клинических изолятов *Ps. aeruginosa* к азтреонаму – антибиотику подгруппы монобактамов, были резистентны 8 из 34 (23,5 %).

Таким образом, проведенное исследование показало актуальность проблемы антибиотикорезистентности в хирургических стационарах Харьковской области.

**Выводы**

Выявление высокой частоты встречаемости антибиотикорезистентных штаммов диктует необходимость усовершенствования системы эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с медицинской помощью, в том числе вызванными микроорганизмами – продуцентами БЛРС, с обязательным проведением микробиологического монито-

ринга за антибіотикорезистентністю з допомогою спеціальних комп'ютерних програм (наприклад, WHONET) з використанням методів молекулярної епідеміології для визначення джерела інфекції, можливих шляхів передачі і стеження за формуванням госпітальних штамів мікроорганізмів. Проведення таких досліджень дозволить прогнозувати розвиток епідемічного процесу захворюваності інфекціями, пов'язаними з медичною допомогою, викликаними продуцентами БЛРС, в тому числі з використанням математичного моделювання, і ре-

шити проблему раціональної антимікробної терапії і покращення результатів лікування інфекцій, пов'язаних з медичною допомогою, і внепітальних інфекцій, в тому числі в амбулаторній практиці, де антибіотики призначаються перорально.

**Перспективність досліджень.** Перспективним є моніторинг циркуляції збудників інфекцій, пов'язаних з медичною допомогою, і їх антибіотикорезистентності в стаціонарах різного профілю в залежності від дотримання правил інфекційного контролю і схем проводимого лікування.

### Література

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Antimicrobial resistance: global report on surveillance (NLM classification: QV 250) World Health Organization, 2014, 256 p.
2. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Електронний ресурс] : CDC – Режим доступу : <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
3. R. H.-P. Dhillon and John Clark R. H.-P. ESBLs: a clear and present danger // Critical Care Research and Practice. – 2012. – Vol. 2012 (2012). – P. 1– 11.
4. Brolund A. Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective. Infection Ecology & Epidemiology. – 2014. – Vol. 4. – P. 10.
5. Rawat D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Gram Negative Bacteria / D. Rawat, D. Nair // J. Global Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 2 (3). – P. 263–274.
6. Jacoby G.A. The new beta-lactamases / G.A. Jacoby, L.S. Munos-Price // New England J. Medicine. – 2005. – Vol. 352. – P. 380–391.
7. Страчунский Л.С.  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2005. – Т. 7. – С. 92–96.
8. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology ; 5th ed. / Фармакология (Иллюстр. серия Липпинкота), 5-е изд., 2012.
9. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 2009–2012 / H.S. Sader, D.J. Farrell, R.K. Flamm, R.N. Jones // Int. J. Antimicrob. Agents, 2014. – Vol. 43 (4). – P. 328–334.

### **Т.О. Чумаченко, І.І. Несвижська, С.Ю. Півненко, Т.В. Шепілова, Т.Н. Горленко** **РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО БЕТА-ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ ГРАМНЕГАТИВНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ У ХІРУРГІЧНИХ ВІДДІЛЕННЯХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ**

Представлені результати аналізу структури та рівня поширеності грамнегативних мікроорганізмів, виділених від пацієнтів хірургічних відділень лікувально-профілактичних закладів Харківської обл. в 2013 р. Найбільш часто визначалися наступні грамнегативні мікроорганізми: *E. coli* (1739 клінічних ізолятів; 44,9%), *Ps. aeruginosa* (877 ізолятів; 22,7%), *Klebsiella spp.* (791 ізолят; 20,4%) і *Enterobacter spp.* (463 клінічних ізоляти; 12,0%). Загальна кількість штамів, резистентних до бета-лактамних антибіотиків, становила від 10,4% для бактерій роду *Enterobacter* до 34,8% для *Pseudomonas aeruginosa*. Проведене дослідження показало актуальність проблеми резистентності мікроорганізмів до дії антибактеріальних препаратів і дало можливість визначити напрями подальшого вдосконалення епідеміологічного нагляду за інфекціями, що пов'язані з медичною допомогою.

**Ключові слова:** антибіотикорезистентність, грамнегативні мікроорганізми, бета-лактамні антибіотики, бета-лактамази розширеного спектра.

**T.A. Chumachenko, I.I. Nesyzhskaya, S.Yu. Pivnenko, T.V. Shepilova, T.N. Gorlenko**  
**ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA ISOLATED FROM PATIENTS AT SURGICAL UNITS OF HOSPITALS IN KHARKIV REGION**

We analysed the frequency of occurrence and antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from surgical patients in hospitals of Kharkiv region in 2013. The following gram-negative microorganisms were most frequently isolated: *E. coli* (1.739 isolates; 44.9%), *Ps. aeruginosa* (877 isolates; 22.7%), *Klebsiella spp.* (791 isolates; 20.4%) and *Enterobacter spp.* (463 clinical isolates; 12.0%). Total number of isolates resistant to beta-lactam antibiotics ranged from 10.4% for *Enterobacter spp.* to 34.8% for *Pseudomonas aeruginosa*. The result of this study highlights major problems of microbial resistance to antibacterial drugs and can make epidemiological surveillance far more efficient and effective at prevention hospital acquired infections.

**Key words:** antibiotic resistance, gram-negative bacteria, beta-lactam antibiotics, extended-spectrum beta-lactamases.

Поступила 30.12.14

УДК 616-001.4-022-06-08-039.71

**Є.А. Штанюк, В.В. Мінухін, М.О. Ляпунов\*, О.П. Безугла\*, О.В. Пуртов\*\***

*Харківський національний медичний університет*

*\*ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів  
НАН України», м. Харків*

*\*\* ТОВ «Валартін Фарма», м. Київ*

## **СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ РАНОВИХ УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Профілактика і терапія внутрішньолікарняних інфекцій потребують застосування одразу декількох антибіотиків останніх поколінь, які слід призначати на основі результатів мікробіологічного моніторингу та постійного поточного контролю за процесами формування полірезистентності бактерій. Раціональним також є місцеве застосування антисептиків, зокрема катіонних, до яких не розвивається резистентність мікроорганізмів в процесі лікування і які мають широкий спектр антимікробної активності відносно бактерій, грибів, найпростіших та вірусів, поряд з іншими заходами.

**Ключові слова:** внутрішньолікарняні інфекції, полірезистентні збудники, профілактика, антибіотики, антисептики.

Профілактика та лікування інфекційних ускладнень є актуальною проблемою сучасної хірургії [1–3]. За даними літератури, частота інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, в РФ доходить до 230 випадків на 1000 операцій; в Європейському Союзі реєструється щорічно 5 млн випадків інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, що складає 46–93 випадки на 1000 госпіталізацій. Зазначене призводить до 25 млн додаткових ліжкоднів, 135 тис. летальних випадків (2,7 %) та 13–24 млн Євро економічного збитку [4]. У 5 % хворих, що надходять до лікувальних закладів США, розвиваються ті чи інші форми внутрішньолікарняної інфекції (ВЛІ). Зі 120 тис. хворих, що заражуються госпітальними інфекціями, гине близько 25 %. Матеріальний збиток від госпітальної інфекції в США становить 5–10 млрд доларів на рік [5].

Офіційна статистика захворюваності ВЛІ в Україні неповною мірою відображає істинну картину: реєструється лише кілька тисяч випадків ВЛІ на рік (із них 45 % – післяопераційні ускладнення, 43 % – гнійно-септичні інфекції новонароджених і породілей, 6 % – інфекції сечовивідних шляхів, 6 % – інші). Виходячи з показника захворюваності у світі, що публікується ВООЗ, фахівці вважають,

що реально захворюваність ВЛІ на території України може бути як мінімум на порядок вище.

Налічується близько 100 нозологічних форм ВЛІ, збудниками яких є понад 300 видів мікроорганізмів, останні, як правило, зустрічаються в асоціаціях [6]. У структурі госпітальних інфекцій найбільшу частку складають післяопераційні інфекції (23,5 %) та інфекції, які виникли після ін'єкцій (10,6 %) [4].

Профілактика і терапія інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, ускладнюються із-за ряду особливостей сучасної інфекції, а саме поліетіологічного видового складу мікрофлори, інфікування ран асоціаціями мікроорганізмів, які мають високу набуту та природну полірезистентність до переважної більшості антибіотиків тощо [7–11].

Уява про ВЛІ змінювалася з роками разом з термінологією: від ятрогенних інфекцій (iatrogenic infections) до післяопераційних (surgical infections), потім госпітальних (hospital infections – HIs та нозокоміальних або внутрішньолікарняних інфекцій (nosocomial infections (NIs) or hospital-acquired infections – HAIs). Зараз ці поняття поєднуються у терміні «інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги» (healthcare associated infections – HAIs) –

© Є.А. Штанюк, В.В. Мінухін, М.О. Ляпунов та ін., 2015

це будь-яке клінічно виражене інфекційне захворювання, що розвинулося у пацієнта в результаті надання медичної допомоги під час госпіталізації, в амбулаторно-поліклінічних умовах або зовні установи охорони здоров'я (вдома, в інших установах тощо), а також у персоналу установи охорони здоров'я через здійснення професійної діяльності [12].

Інфекції, пов'язані із наданням медичної допомоги, на сучасному етапі класифікують наступним чином [2].

1. За систематикою мікроорганізмів-збудників:

- інфекції, що зумовлені патогенними мікроорганізмами;
- інфекції, що зумовлені умовно-патогенними мікроорганізмами.

2. За контингентом, що інфікується:

- інфекції пацієнтів;
- інфекції медичного персоналу.

3. За умовами надання медичної допомоги пацієнтам:

- під час госпіталізації пацієнтів (ВЛІ);
- в амбулаторно-поліклінічних установах;
- зовні установи охорони здоров'я.

У структурі ВЛІ гнійно-септичні інфекції (ГСІ) склали 67,4 %, у тому числі післяопераційні інфекції – 25,5 %, ГСІ породілей – 13,0 %, ГСІ новонароджених – 18,3 %, інфекції після ін'єкцій – 10,6 %. Пневмонії склали 11,3 %, інші інфекційні захворювання (грип, ОРЗ) – 10,6 %, гострі кишкові інфекції – 8,0 %, інфекції сечовивідних шляхів – 2,6 % [3].

Незважаючи на широке впровадження в клінічну практику великої кількості антибактеріальних препаратів, число пацієнтів з гнійною хірургічною інфекцією залишається на високому рівні та складає 35–40 % від числа хворих загального хірургічного профілю. Не зменшується і летальність при гнійній інфекції, яка становить, за даними різних авторів, від 19 до 70 % [6].

До особливостей сучасної госпітальної інфекції слід віднести:

- широкий спектр видового складу мікрофлори в різних регіонах світу, при різних патологічних процесах, у різних медичних закладах або у різних відділеннях закладу [6, 13];
- інфікування неклостридіальною анаеробною інфекцією [14, 15];
- інфікування мікробними асоціаціями [14];
- інфікування госпітальними штамами, що

мають полірезистентність до більшості антибіотиків, які використовуються у стаціонарах [2];

- природну та набуту мінливість госпітальних штамів мікроорганізмів, яка супроводжується виникненням резистентності до антисептиків і декількох антибіотиків [8, 10];

- епідемічне розповсюдження метицилін-резистентних штамів золотистого стафілокока (MRSA) [7, 9];

- утворення біоплівки [16].

За результатами інфекційного контролю та мікробіологічних досліджень гнійних ран у відділеннях хірургічного профілю встановлено, що основними збудниками ГСІ являються [13]:

- у хірургічному відділенні, де лікуються хворі з клінікою шлунково-кишкових кровотеч і гнійними захворюваннями м'яких тканин, *S. aureus* – 22,2 %, *P. aeruginosa* – 15,0 %, *P. vulgaris* – 9,8 %, *E. coli* – 9,2 %;

- у хірургічному відділенні, де лікуються хворі із загальнохірургічною патологією, *S. aureus* – 23,4 %, *P. aeruginosa* – 8,0 %, *E. coli* – 4,7 %;

- у хірургічному проктологічному відділенні *E. coli* – 30,1 %, *Str. haemolyticus* – 12,8 %, *S. epidermidis* – 4,4 %.

Анаеробна інфекція є одним із найбільш тяжких ускладнень ран, що визначає її надзвичайну актуальність. Вона характеризується високою летальністю (13,8 %), зростанням за останні роки частоти мікробних асоціацій. Захворювання часто супроводжуються швидким розвитком синдрому системної запальної відповіді, а нерідко – сепсису і септичного шоку [15]. Основними збудниками анаеробної інфекції є бактерії, які утворюють спори (*Clostridium perfringens*, *Clostridium oedematiens*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*), та мікроорганізми, які спор не утворюють: грамнегативні палички роду *Bacterioides* та *Fusobacterium*, грампозитивні коки роду *Peptococcus* та *Peptostreptococcus* тощо.

Наступна особливість сучасної ранової інфекції пов'язана з резистентністю збудників до антибіотиків, які мають різні механізми антимікробної дії. Резистентність мікроорганізмів до антибіотиків може бути природною або набутою [2]. Набута резистентність є наслідком спонтанних одиничних або численних мутацій хромосом; появи нових ділянок ДНК (плазмід) або транспозонів (коротких ділянок ДНК, що можуть бути інтегровано

вані в плазміді або хромосоми бактерій). Мікроорганізми, як правило, мають численні механізми резистентності. Найчастішими є такі механізми розвитку резистентності:

- модифікація мішені дії антибіотика;
- зменшення накопичення антибіотика внаслідок зменшення проникності бактеріальної клітини або активізації процесу елімінації антибіотика з клітини;
- ферментативна інактивація антибіотиків (наприклад,  $\beta$ -лактамазами).

У всіх відділеннях хірургічного профілю при лікуванні хворих необхідно враховувати характерний спектр інфекційних збудників і їх чутливість до антибіотиків. У зв'язку з постійною зміною мікробного пейзажу ГСІ необхідно проводити постійний контроль із визначенням мікробної флори ран із підбором і зміною антибактеріальних препаратів не менше як двічі на рік. У складних випадках лікування хворих контроль мікробного пейзажу слід проводити кожні 3–4 дні для визначення тактики антибіотикотерапії згідно з чутливістю виявлених мікроорганізмів [15].

У 2009 р. експерти ВООЗ визнали збільшення резистентності мікроорганізмів до антибіотиків однією з головних загроз здоров'ю населення всієї планети [9]. Інфікування госпітальними штамми може призвести до тяжких ускладнень ранового процесу і вимагає поряд з визначенням позалікарняної інфекції при надходженні хворого до стаціонара подальшого контролю на зараження госпітальними штамми бактерій та грибами роду *Candida*, що особливо стосується лікування опікових хворих [17].

Формування госпітальних штамів, що мають високу вірулентність і численну лікарняну стійкість, може відбуватися під впливом не тільки антибіотиків, а й таких стресових факторів, як дія антисептиків і дезінфектантів у суббактерицидних концентраціях [10], підвищена температура, рН середовища, осмотичного тиску тощо [8]. В клітинах бактерій при цьому відбуваються адаптаційні зміни, які призводять до зміни здатності до культивування з наступною втрагою здатності до культивування на поживних середовищах.

Значущим збудником ГСІ є золотистий стафілокок. Особливу загрозу має поява та епідемічне розповсюдження метицилінрезистентних штамів *S. aureus* (MRSA) [7, 9, 18]. В різних

державках показники летальності при бактеріємії, спричиненої MRSA, є в 1,3–2,5 рази вищими, ніж при бактеріємії, що обумовлена чутливими до метициліну штамми золотистого стафілокока [9]. Середня частота ви-ділення MRSA з хірургічних ран, дихальних шляхів, крові та іншого патологічного матеріалу в клінічних установах складає 27,7 %. При цьому MRSA були ізольовані із ран у хворих 15 із 23 стаціонарів [9]. За даними українських вчених, штамми MRSA в якості збудника гнійних хірургічних ускладнень були виділені в 23,4–33,3 % усіх випадків виникнення хірургічних інфекцій м'яких тканин і абдомінальних інфекцій. У загальній структурі інфекцій, обумовлених MRSA, гнійні ускладнення хірургічних і опікових ран досягають 37,7 %, захворювання дихальних шляхів (у тому числі пневмонія і трахеобронхіт) – 30,1 %, бактеріємія – 19,6 % та інші ускладнення – 12,6 % [9].

Поряд з інфекцією, викликаною резистентним до метициліну (оксациліну) золотистим стафілококом, набувають значущості інфекції, обумовлені резистентними до ванкоміцину ентерококами [7, 9]. Доведено, що в провідних промислово розвинених країнах суттєво підвищилася роль *S. aureus* і *Enterococcus spp.* як збудників нозокоміальних інфекцій [7].

Дослідження, проведені у крупному багатопрофільному стаціонарі хірургічного профілю, показали, що основними збудниками гнійних ускладнень є чотири види мікроорганізмів: *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *E. coli* та *P. aeruginosa*. В останні роки відбувалося неухильне зростання числа штамів, стійких до більшості антибактеріальних препаратів. Кількість штамів із полірезистентністю до антибіотиків у 2011 р. досягла 17,2 %. При цьому 84,8 % із них були госпітальними штамми і 15,2 % позалікарняними культурами бактерій [19], що співпадає з нашими попередніми даними та науковими результатами інших дослідників [20].

Інфікування ран мікробними асоціаціями, в яких окремі мікроорганізми мають полірезистентність, вкрай утруднює лікування [13, 19]. Мікробні асоціації дуже часто інфікують рани після абдомінальних операцій, особливо при перитонітах, а також після операцій на товстому кишечнику [16].

Оскільки ГСІ, як правило, мають полімікробну етіологію за участю широкого спектра грампозитивних і грамотригативних аеробних і

анаеробних бактерій, для профілактики та лікування ГСІ застосовують комбінацію декількох антибіотиків останніх поколінь [11, 14].

Особливості сучасної інфекції та підвищення ролі нозокоміальних інфекцій у виникненні гнійних ускладнень вимагає науково обгрунтованої стратегії та тактики профілактики інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, та гнійних ускладнень, а також лікування ГСІ.

Концепція профілактики інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, у першу чергу пов'язана із підвищенням ефективності заходів з дезінфекції та стерилізації [6].

Одним із головних джерел забруднення операційної рани мікроорганізмами є шкіра хворого та руки хірурга, тому гігієнічна обробка рук хірурга та операційного поля залишається актуальною і вимагає ефективних антисептиків для шкіри [1, 2]. Патогенні мікроорганізми знаходяться, головним чином, на поверхні шкіри внаслідок її контакту з навколишнім середовищем, а непатогенні та умовно-патогенні мікроорганізми локалізуються в тріщинах, криптах, вихідних протоках сальних залоз тощо. Внаслідок особливостей локалізації такої мікрофлори тяжко знищити та видалити зі шкіри [2]. Це потребує, щоб антисептичні розчини для шкіри володіли як широким спектром ефективною антимікробною дією, так і поверхнево-активними властивостями.

Профілактика гнійних ускладнень антибіотиками широко застосовується в хірургії [18], незважаючи на зростання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків і епідемічне розповсюдження госпітальних штамів. За даними [11], адекватність профілактики антибіотиками у пацієнтів із післяопераційними інфекційними ускладненнями за період із 2000 по 2009 р. склала у середньому 19,2 % (від 0 до 33,3 %). Тому у деяких роботах робляться висновки про необхідність застосування для профілактики ГСІ при можливості не антибіотиків, а антисептиків [21, 22], а антибіотики призначати лише при підозрі на інфікування та при надмірній травматизації рани у вигляді короткого курсу з паралельним вивченням мікрофлори та її чутливості до антибіотиків.

З кожним роком профілактика та лікування антибіотиками гнійних ускладнень стають більш складними і вимагають застосування декількох антибіотиків нових поколінь окремо

у разі як грампозитивної, так і грамнегативної мікрофлори [21]. За результатами інфекційного контролю та мікробної характеристики гнійних ран у відділеннях хірургічного профілю протягом 2006–2008 рр. було зроблено висновок, що «... раціональне використання антибактеріальних препаратів широкого спектра дії (цефалоспорини II, III, IV поколінь, фторхінолони, макроліди, карбопенени, аміноглікозиди) та комбінація двох–трьох антибіотиків-синергістів є одним із основних моментів сучасної антибіотикотерапії» [13].

Незважаючи на розширення спектра терапії антибіотиками за рахунок антибіотиків нових генерацій, сьогодні результати лікування залишаються практично незмінними, що вимагає прецизійного мультифакторного аналізу та інтенсифікації наукового пошуку щодо поліпшення результатів лікування цієї патології [23]. Одним із напрямків такого пошуку є раціональне застосування для профілактики та місцевого лікування гнійних ран антисептиків, наприклад, розчину хлоргексидину [2]. В літературі викладені результати успішного застосування антисептиків для профілактики гнійних ускладнень і їх місцевого лікування. Так, катіонний антисептик Мірамістин виявив високу ефективність у разі санації черевної порожнини при гострому розлитому перитоніті, а також при місцевому лікуванні інфікованих ран у 1-й фазі ранового процесу препаратом Мірамістин-Дарниця мазь 0,5 % та у фазі регенерації препаратами Пантестин-Дарниця гель і Метилурацил із мірамістиновою маззю, у яких він знаходиться в комбінації зі стимуляторами репаративних процесів декспантенолом і метилурацилом [2, 24].

Декаметоксин виявився ефективним у комбінації з метронідазолом і сорбентами при місцевому лікуванні хворих на анаеробні неклостридіальні флегмони [25].

Застосування антисептиків також виявилося ефективним в поєднанні з фізичними факторами лікування, зокрема з ультразвуковою кавітацією після активної хірургічної обробки рани [23].

Профілактика і терапія гнійних процесів антибіотиками стає все більш складною і потребує застосування одразу декількох антибіотиків останніх поколінь, які повинні призначатися на основі результатів мікробіологічно-

го моніторингу та постійного поточного контролю за процесами формування полірезистентності бактерій. Особливості сучасної інфекції, поряд з іншими заходами, дозволяють запропонувати місцеве застосування антисептиків,

зокрема катіонних, до яких не розвивається резистентність мікроорганізмів у процесі лікування і які мають широкий спектр антимікробної активності відносно бактерій, грибів, найпростіших та вірусів.

### Література

1. Кузин М.И. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.
2. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Е.П. Безуглая, С.Г. Белов, В.Г. Гунько и др.; под ред. Б. М. Даченко. – К.: Здоров'я, 1995. – 384 с.
3. Mohamed I.A. Prevalence of nosocomial wound infection among postoperative patients and antibiotics patterns at teaching hospital in Sudan / I.A. Mohamed // J. Med. Sci. – 2012. – № 4 (1) – С. 29–34.
4. Фролова Н.В. Актуальные вопросы организации эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации [Электронный ресурс] / Н.В. Фролова, Н.Я. Жилина // Матер. II Междунар. конгресса по внутрибольничным инфекциям, Москва, 23–24 ноября 2011 г. – Режим доступа : <http://www.crie.ru/conf/index.html>
5. Гусак И.В. Роль карбапенемов в лечении абдоминального сепсиса / И.В. Гусак, Ю.В. Иванова // Матер. наук. конгрессу «IV Міжнародні Пироговські читання», присвяч. 200-річчю М.І. Пирогова. XXII з'їзд хірургів України, Вінниця, 2–5 червня 2010 р. – Вінниця, 2010. – Т. I. – С. 128–129.
6. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии / В.К. Гостищев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 760 с.
7. Белобородов В.Б. Проблемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных резистентной грамположительной флорой [Электронный ресурс] / В.Б. Белобородов // Матер. II Междунар. конгресса по внутрибольничным инфекциям, Москва, 23–24 ноября 2011 г. – Режим доступа: <http://www.crie.ru/conf/index.html>
8. Марченко А.Н. Эпидемиологические аспекты изменчивости внутрибольничных штаммов микроорганизмов под влиянием стрессовых факторов [Электронный ресурс] / А.Н. Марченко, Л.Б. Козлов, В.В. Мефодьев // Матер. II Междунар. конгресса по внутрибольничным инфекциям, Москва, 23–24 ноября 2011 г. – Режим доступа: <http://www.crie.ru/conf/index.html>
9. Особенности эпидемического распространения метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* в стационарах РФ. Анализ тенденций и возможные пути решения проблемы [Электронный ресурс] / О. А. Дмитренко, И. А. Шилов, В. Г. Лунин, А. Л. Гинцбург // Матер. II Междунар. конгресса по внутрибольничным инфекциям, Москва, 23–24 ноября 2011 г. – Режим доступа: <http://www.crie.ru/conf/index.html>
10. Шкарин В.В. Устойчивость микроорганизмов к дезинфицирующим средствам: от механизмов до мониторинга [Электронный ресурс] / В.В. Шкарин, А.С. Благодравова, О.В. Ковалишена // Матер. II Международного конгресса по внутрибольничным инфекциям, Москва, 23–24 ноября 2011 г. – Режим доступа : <http://www.crie.ru/conf/index.html>
11. Габриэлян Н.И. Эпидемиология гнойно-септических инфекций в кардиохирургии высоких технологий [Электронный ресурс] / Н. И. Габриэлян // Матер. II Междунар. конгресса по внутрибольничным инфекциям, Москва, 23–24 ноября 2011 г. – Режим доступа: <http://www.crie.ru/conf/index.html>
12. Шкарин В.В. Терминология и классификация инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [Электронный ресурс] / В.В. Шкарин, О.В. Ковалишена // Матер. II Междунар. конгресса по внутрибольничным инфекциям, Москва, 23–24 ноября 2011 г. – Режим доступа: <http://www.crie.ru/conf/index.html>
13. Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики / И.Г. Березняков. – Харьков: Константа, 2004. – 249 с.
14. Роль и значение дезинфекционных и стерилизационных мероприятий в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [Электронный ресурс] / Н. В. Шестопалов, М. Г. Шандала, Н. Ф. Соколова и др. // Матер. II Междунар. конгресса по внутрибольничным инфекциям, Москва, 23–24 ноября 2011 г. – Режим доступа: <http://www.crie.ru/conf/index.html>



15. Інфекційний контроль та порівняльна характеристика мікробіологічних досліджень гнійних ран у відділеннях хірургічного профілю / В.А. Ковтонюк, І.П. Криштопа, В.М. Лук'яненко та ін. // Матер. наук. конгресу «IV Міжнародні Пироговські читання», присвяч. 200-річчю М. І. Пирогова. XXII з'їзд хірургів України, Вінниця, 2–5 червня 2010 р. – Вінниця, 2010. – Т. I. – 213 с.
16. *Ozolay M.* Necrotizing soft-tissue infection of a limb: clinical presentation and factors related to mortality / M. Ozolay // *Foot Ankle.* – 2006. – № 27 (8). – С. 598–605.
17. *Гусак И.В.* Тактика лечения анаэробной инфекции / И.В. Гусак, Ю.В. Иванова // *Харківська хірургічна школа.* – 2010. – № 1 (39). – С. 84–88.
18. *Штанюк Е.А.* Этиология гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами в неинфекционной больнице и чувствительность основных возбудителей к антибиотикам / Е.А. Штанюк, В.В. Минухин // *Научн. ведомости БелГУ, сер. Медицина. Фармация.* – 2013. – № 25 (168). – С. 73–77.
19. *Цыбуляк Г.Н.* Клостридиальные формы анаэробной инфекции ран / Г.Н. Цыбуляк, М.В. Епифанов // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова.* – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 111–115.
20. Necrotising fasciitis of upper and lower limb: a systematic review / A.B. Angoules, G. Kontakis, E. Diakoulakies // *Injury.* – 2007. – № 38. – С. 19–26.
21. *Сидоренко С.В.* Роль бактериальных биопленок в патологии человека / С.В. Сидоренко // *Инфекции в хирургии* – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–20.
22. *Шаповал С.Д.* Высококачественные генерики при антибиотикопрофилактике в хирургии / С.Д. Шаповал // *Харківська хірургічна школа.* – 2010. – № 2 (40). – С. 106–108.
23. Профілактичне застосування антибіотиків: шлях до видужання чи формування антибіотикорезистентності та розвитку внутрішньошпитальної інфекції / С.Д. Хімич, О.І. Калінський, А.В. Фуніков [та ін.] // *Харківська хірургічна школа.* – 2012. – № 2 (53). – С. 97–99.
24. Разработка препаратов с катионными антисептиками / Н.А. Ляпунов, А.В. Пуртов, Е.П. Безуглая, Е.Г. Жемерова // *Раны и раневые инфекции: тез. докл. I Междунар. конгресса, Москва 11–13 октября 2012 г.* – М., 2012. – С. 210–212.
25. Разработка препаратов бензалкония хлорида / Н.А. Ляпунов, А.В. Пуртов, Е.Г. Жемерова и др. // *Фармация Украины. Погляд у майбутнє: Матер. VII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, 15–17 вересня 2010 р.* – Харків, 2010. – Т. 1. – С. 511.

***Е. А. Штанюк, В. В. Минухин, Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, А.В. Пуртов***  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ РАНЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Профилактика и терапия внутрибольничных инфекций требуют применения сразу нескольких антибиотиков последних поколений, которые следует назначать на основании результатов микробиологического мониторинга и постоянного текущего контроля за процессами формирования полирезистентности бактерий. Также рациональным является местное применение антисептиков, в частности катионных, к которым не развивается резистентность микроорганизмов в процессе лечения и которые имеют широкий спектр антимикробной активности в отношении бактерий, грибов, простейших и вирусов, наряду с другими средствами

**Ключевые слова:** *внутрибольничные инфекции, полирезистентные возбудители, профилактика, антибиотики, антисептики.*

***Е.А. Shtanyuk, V.V. Minukhin, N.A. Lyapunov, E.P. Bezuglaya, A.V. Purto***  
**MODERN PROBLEMS AND PROSPECTS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF INFECTIOUS WOUND COMPLICATIONS (REVIEW OF LITERATURE)**

The profilaxis and therapy of nosocomial infections demanded application at once of several antibacterial preparations of the last generations of a broad spectrum of activity on the basis of results of microbiological monitoring and constant current control of processes formation of polyresistance bacteria. Features of a modern infection, along with other measures allow to propose the local application of antiseptics, particularly cationic, to which resistance of microorganisms does not develop in the treatment process and which have a broad spectrum of antimicrobial activity against bacteria, fungi, protozoa and viruses.

**Key words:** *nosocomial infections, polyresistant pathogens, prevention, antibiotics, antiseptics.*

*Поступила 31.10.15*

## ТЕРАПІЯ

УДК [616.24-002.182+616.5]-092:612.017.1:575

*О.С. Бильченко, В.А. Савоськина\*, Т.Ю. Химич**Харьковский национальный медицинский университет**\*Харьковская медицинская академия последипломного образования***САРКОИДОЗ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ  
В СОЧЕТАНИИ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ**

Даны сведения о саркоидозе, его иммунопатогенезе, особенностях клинических проявлений, сочетанном поражении органов грудной клетки и кожи. Представлены результаты наблюдения больных саркоидозом с поражением органов грудной клетки и кожи. Наиболее объективным наглядным проявлением заболевания является саркоидоз кожи.

**Ключевые слова:** саркоидоз, гранулематозное воспаление, интерлейкины, гранулематозные инфильтраты.

Саркоидоз относится к мультисистемным гранулематозным заболеваниям неизвестной этиологии. Поражаются самые различные органы – легкие, сердце, медиастанальные лимфатические узлы, кожа, глаза, кости [1–4]. Заболевание распространено в странах Европы, в США. Его распространенность колеблется от 10 до 50 случаев на 100 тыс. населения. Описаны семейные случаи саркоидоза [5]. Этиология заболевания неизвестна. К причинам саркоидоза длительное время относили измененные L-формы, ультрамелкие фильтрующиеся или зернистые формы микобактерий туберкулеза, а в настоящее время относят хламидии, пропионовые бактерии, *Helicobacter pylori*, вирусы краснухи, гепатита С, герпеса и герпесоподобные вирусы, риккетсии. Распространена гипотеза о полиэтиологической природе заболевания [6, 7].

Патогенез заболевания изучен недостаточно. В последнее время отводится большая роль генетическим факторам. Описан ряд генов – претендентов на детерминанты саркоидоза. Предполагают, что гранулематозный воспалительный процесс при саркоидозе вызывается реализацией генетически детерминированных особенностей иммунного ответа на перечисленные агенты [6, 8, 9].

Гранулематозное воспаление обусловлено иммунным ответом. Основу иммунопатогенеза саркоидоза легких составляет реакция

гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Этот тип иммунного воспаления представляет собой эффекторную фазу специфического клеточного ответа. Классическая реакция ГЗТ включает следующие процессы иммунореактивности: активацию цитокинами сосудистого эндотелия, рекрутирование моноцитов и лимфоцитов из кровяного русла и тканей в очаг ГЗТ, активацию функций альвеолярных макрофагов лимфокинами, элиминацию причинного антигена и повреждение тканей продуктами секреции активированных макрофагов и лимфоцитов [5, 9].

В острой фазе развития ГЗТ персистирующий в организме и плохо поддающийся разрушению антиген стимулирует секрецию макрофагами IL-12. Активация Т-лимфоцитов этим цитокином приводит к подавлению цитокинсекретирующей функции Th2-лимфоцитов и усилению секреции Th1-лимфоцитами IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-3, GM-CSF, которые активируют макрофаги/моноциты, способствуя не только стимуляции их продукции, но и миграции из кровяного русла в очаг воспаления. Неспособность ликвидировать антигенный стимул обуславливает дифференцировку макрофагов в эпителиоидные клетки, которые секретируют TNF- $\alpha$  [8, 10, 11]. В дальнейшем некоторые эпителиоидные клетки сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки. Гранулематозный тип воспаления, в основе

© О.С. Бильченко, В.А. Савоськина, Т.Ю. Химич, 2015

которого лежит реакция ГЗТ, характеризуется активацией Т-хелперов 1-го типа. Одним из ключевых цитокинов для индукции клеточного иммунного ответа в легких является IL-12. Взаимодействие IL-12 со специфическими рецепторами на поверхностной мембране лимфоцитов приводит к активации синтеза INF и развитию клона Th1-клеток [11, 12].

Чаще всего заболевание проявляется поражением органов грудной клетки. Клинические проявления саркоидоза органов грудной клетки полиморфны. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра саркоидоз отнесен к классу болезней крови, кровеносных органов и иммунологических нарушений: 050–089 класс III. При этом в 15–50 % случаев у больных поражается кожа. Внешние проявления саркоидоза кожи многообразны. Саркоидоз кожи называют «великим имитатором» в дерматологии [4, 13, 14]. Выделяют следующие формы саркоидоза кожи.

**Мелкоузелковый саркоид** – характеризуется появлением множественных желтовато-бурых пятен и папул диаметром 0,5–1,0 см в области лица и конечностей.

**Диффузно-инфильтративный саркоид** – характеризуется высыпанием красновато-буроватых бляшек на коже туловища, конечностей и ягодиц. При диаскопии и дерматоскопии будет положительный феномен «яблочного желе», как при туберкулезной волчанке.

**Ознобленная волчанка Бенье–Теннисона** – наиболее тяжелая форма заболевания. На коже щек, носа, ушных раковин, подбородка и лба появляются фиолетовые мягкие бляшки с четкими границами, сочетающиеся с поражением лёгких, костей суставов и лимфатических узлов. Отмечается ухудшение процесса в зимнее время года, течение хроническое. Как правило, чаще заболевают пациенты женского пола. При диаскопии и дерматоскопии будет положительный феномен «яблочного желе».

**Ангиолюпомы** – характеризуются появлением симметричных бляшек багрового цвета, возвышающихся с телеангиоэктазиями на лбу, боковых поверхностях носа, иногда конечностях. При диаскопии и дерматоскопии будет положительный феномен «яблочного желе».

**Язвенный саркоид** – встречается чаще у чернокожих женщин, поражает преимущественно голени.

**Рубцовый саркоид** – характеризуется появлением красноватых полупрозрачных узлов, возникающие в старых рубцах. При поражении волосистой части головы возможна рубцовая алопеция.

У больных саркоидозом встречаются, кроме того, неспецифические симптомы поражения кожи.

**К неспецифическим поражениям** относят узловатую эритему (подкожный саркоид Дерье–Русси), сопровождающуюся лихорадкой и артралгиями. Выделяют две клинические ее формы:

- **синдром Лефгрена:** двустороннее увеличение прикорневых лимфоузлов, узловатая эритема и артрит. Первым клиническим проявлением часто бывает узловатая эритема. Как правило, регрессирует спонтанно;

- **синдром Хеерфордта:** лихорадка, увеличение околоушных желез, иридоциклит и поражение лицевого нерва.

Под нашим наблюдением находилось 10 больных саркоидозом с поражением органов грудной клетки и кожи. Все больные первично обратились к дерматологу или косметологу по поводу поражения кожи. В результате дерматоскопии и гистологических исследований у трех больных была диагностирована узловатая эритема; у одного больного – ознобленная волчанка Бенье–Теннисона, у трех – синдром Лефгрена, у двух – мелкоочаговый саркоидоз рубцов, у одного – синдром Хеерфордта.

При рентгенологическом обследовании всех пациентов было обнаружено двустороннее увеличение бронхопульмональных лимфоузлов, что подтвердило диагноз саркоидоза. Больные были направлены к пульмонологу.

При сборе анамнеза установлено, что у трех больных с синдромом Лефгрена (узловатая эритема, боль, припухлость голеностопных суставов, повышение температуры тела, симптом интоксикации) начало болезни было острым, еще у трех заболевание протекало бессимптомно, у остальных начало заболевания было постепенным, состояние больных было удовлетворительным. Самая частая и единственная жалоба – умеренная одышка. Всем больным была сделана компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. При рентгенологическом исследовании было выявлено увеличение паратрахеальных, параор-

тальных и бифуркационных лимфоузлов. У одной пациентки, кроме того, было обнаружено поражение внутрибрюшных лимфоузлов. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была отрицательной. Все больные были ВИЧ-негативными. ИФА на сифилис у всех больных саркоидозом был отрицательным. При обследовании на внутриклеточную инфекцию: хламидии, микоплазмы, а также ВПГ1,2, обнаружены IgG у пятерых больных. При исследовании крови у четырех больных отмечена лимфопения; у всех больных была увеличена СОЭ до 30 мм/ч.

При исследовании иммунного статуса у семи пациентов выявлено повышение общего количества Т-лимфоцитов (СД3) до  $2,25 \pm 0,73$  в основном за счет Т-хелперов (СД4) –  $44 \pm 0,56$ , при этом имело место повышение иммунорегуляторного индекса СД4/СД8 до  $2,5 \pm 0,6$ . При анализе гуморального звена иммунитета существенных изменений не было выявлено, однако у трех пациентов отмечено некоторое повышение ЦИК ( $87,7 \pm 1,3$ ) и уровня IgG ( $16,3 \pm 1,1$ ).

У всех пациентов исследовали уровень IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр, вирусу простого герпеса (тип 1, 2). У шести пациентов отмечено повышение титра указанных антител до  $15,8 \pm 5,9$ , что указывает на хроническое носительство герпетической инфекции.

Приводим клиническое наблюдение. Больной А., 1962 г. р., направлен на консультацию к дерматологу с диагнозом дискоидная красная волчанка. Из анамнеза известно, что болен с детства, ухудшение отмечает с 1980 г. после прохождения службы в армии (после переохлаждения). Ухудшение отмечает в осенне-зимний период: проявляется в виде гнойничковой сыпи, сильных болей в очаге поражения. При этом тактильная, температурная и болевая виды чувствительности сохранены. Неоднократно наблюдался у дерматологов и лечился в кожно-венерологическом диспансере по поводу хронической пиодермии. Получал антибиотики, проводилась криодеструкция очагов – без эффекта. В 2004–2005 гг.

(со слов больного) проходил обследование в противотуберкулезном диспансере по поводу заболевания легких: диагноз туберкулез легких не был подтвержден. С 2005 г. находится на учете и лечении по поводу бронхиальной астмы. В связи с данным заболеванием неоднократно получал курсы глюкокортикоидной терапии (преднизолон), при этом улучшения со стороны дерматологических симптомов не наблюдалось. 16.05.12 при обращении в Институте дерматологии и венерологии АМНУ (г. Харьков) обследован с очагов поражения соскоб на грибы: результат отрицательный. Проведено гистологическое исследование: эпидермис истончен. В дерме по всей толщине мощные гранулематозные инфильтраты, состоящие из эпителиоидных клеток, лимфоцитов, гистиоцитов, гигантских клеток, а также определялись абсцессы из нейтрофилов, грануляции. Морфологически определялись туберкулоподобные структуры. При окраске по Циль-Нильсону и Романовскому–Гимзе специфических структур не обнаружено. В процессе обследования проводилась дифференциальная диагностика с дискоидной красной волчанкой, лимфоцитомой, туберкулезной волчанкой, саркоидозом кожи, хроническим кожным лейшманиозом, хронической пиодермией, хроническим микозом кожи. При КТ органов грудной клетки у больного обнаружены увеличенные паратрахеальные, параортальные и бифуркационные лимфоузлы. На основании клинического наблюдения, данных гистологии кожи диагностирован саркоидоз загрудинных лимфоузлов, ознобленная лихорадка Бенъ–Теннисона.

#### Выводы

Диагностика саркоидоза сложна, так как поражения органов грудной клетки не имеют специфических симптомов и часто рассматриваются как другие легочные заболевания. Саркоидоз кожи является наиболее объективным наглядным проявлением заболевания: на ранних этапах его развития диагностируется специфическими клиническими проявлениями, диагноз объективизируется дерматоскопическими и гистологическими методами.

## Литература

1. *Потейко П.И.* Саркоидоз органов грудной клетки в Харьковской области / П.И. Потейко // *Болезни и антибиотики.* – 2011. – № 1 (04). [www.mif-ua.com/article/17552](http://www.mif-ua.com/article/17552)
2. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis / G. Bohelay, J.D. Bouaziz, H. Nunes, et al. / *J. Am Acad Dermatol.* – 2014; May. – Vol. 70 (5). – P. 111–113.
3. Directed conjunctival biopsy and impact of histologic sectioning methodology on the diagnosis of ocular sarcoidosis / K.M. Bui, J.M. Garcia-Gonzalez, S.S. Patel [et al.] // *J. Ophthalmic Inflamm Infect.* – 2014; Mar. – Vol. 18; 4 (1):8. May; 70 (5). – P. e111–113.
4. *Chen J.H.* Successful application of a novel dressing for the treatment of ulcerative cutaneous sarcoidosis / J.H. Chen, T.T. Wang, Z.Q. Lin // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2013. – Vol. 126 (17). – P. 3400.
5. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical applications / J. Muller-Quernheim / *Eur. Resp. J.* – 2008. – Vol. 12. – P. 716–738.
6. Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology / S. Dubrey, S. Shah, T. Hardman, R. Sharma // *Postgrad Med. J.* – 2014; Oct. – Vol. 90 (1068). – P. 582–589.
7. *Singal A.* Post herpes-zoster scar sarcoidosis with pulmonary involvement / A. Singal, A. Vij, D. Pandhi // *Indian. Dermatol. Online J.* – 2014; Jan. – Vol. 5 (1). – P. 77–79.
8. T-lymphocytes that accumulate in the lung in sarcoidosis have evidence of recent stimulation of the T-cell antigen receptor / R.M. Du Bois, M. Kirby, B. Balbi et al. // *Am. Rev. Resp. Dis.* – 2008. – Vol. 145. – P. 1205–1211.
9. Cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary sarcoidosis / R. Gircis, M. Basha, M. Malarik, et al. / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 152. – P. 71–75.
10. *Katchr K.* Expression of Th1 markers by lung accumulated T-cells in pulmonary sarcoidosis // K. Katchr, A. Eklund, J. Grunewald / *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 254. – P. 564–571.
11. *Moller D.R.* Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active sarcoidosis // D.R. Moller, J.D. Forman, M.C. Liu // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 156. – P. 4952–4960.
12. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexametasonone / Z. Tong, H. Dai, B. Chen, et al. / *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1526–1532.
13. Disseminated scar sarcoidosis may predict pulmonary involvement in sarcoidosis / O. Su, N. Onsun, B. Topukcu // *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* – 2013; Sept. – Vol. 22 (3). – P. 71–80.
14. Comparison of cutaneous sarcoidosis with systemic sarcoidosis: a retrospective analysis / C. Tong, X. Zhang, J. Dong, Y. He // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2013; Dec. – Vol. 15, № 7 (1). – P. 372–377.

**О.С. Більченко, В.А. Савоськіна, Т.Ю. Хіміч**

### САРКОЇДОЗ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ КЛІТКИ В ПОЄДНАННІ З УРАЖЕННЯМ ШКІРИ

Наведені дані про саркоїдоз, його імунопатогенез, особливості клінічних проявів при поєднаному ураженні органів грудної клітки і шкіри. Надані результати спостереження за хворими на саркоїдоз з ураженням органів грудної клітки і шкіри. Найбільш об'єктивним наочним проявом захворювання є саркоїдоз шкіри.

**Ключові слова:** саркоїдоз, гранулематозне запалення, інтерлейкіни, гранулематозні інфільтрати.

**O.S. Bilchenko, O.V. Savoskina, T.Yu. Khimich**

### CHEST SARCOIDOSIS IN COMBINATION WITH SKIN LESIONS

The information on sarcoidosis, its immunopathogenesis, clinical manifestations, combined lesions of the chest and skin has been provided. The results of observation of patients with sarcoidosis with lesions of the chest and skin have been presented. Most objective the evident display of disease is sarcoidosis of skin.

**Key words:** sarcoidosis, granulomatous inflammation, interleukins, granulomatous infiltrates.

*Поступила 16.01.15*

УДК 616.12-008.331.1-092-037:616.12-009.72

*С.Н.Коваль, И.А. Снегурская, В.В. Божко, М.Ю. Пенькова*

*ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков*

## **ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Артериальная гипертензия и атеросклеротический процесс, в том числе стабильная стенокардия напряжения как симптоматическое проявление данного процесса, имеют общие генетические основы и тесно переплетающиеся между собой звенья патогенеза. К последним относится эндотелиальная дисфункция, которая приводит к дисбалансу вазоконстрикторных и вазодилататорных систем, медиаторов окисления и антиокисления и способствует развитию патологического ремоделирования сердца и сосудов – увеличению образования коллагена и эластина, утолщению комплекса интима/медиа. Это вместе с параллельным формированием атеросклеротической бляшки ведет к уменьшению просвета сосуда, а в конечном итоге к развитию атеротромбоза и острых сердечно-сосудистых осложнений. Успешной терапия может считаться только при воздействии на максимальное количество данных патогенетических факторов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, атеросклероз, стабильная стенокардия, патогенез.

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) является наиболее распространенной коморбидностью в кардиологии [1–4]. Наиболее распространенной клинической формой ИБС является стабильная стенокардия напряжения (ССН). В Украине, как и в Европейских популяциях, частота развития стенокардии, по оценкам исследователей, составляет около 30 % у людей старше 65 лет [1, 5].

Известно, что атеросклеротический процесс претерпевает несколько фаз, в течение которых жировая полоска постепенно увеличивается и превращается в обструктивную атеросклеротическую бляшку, вызывающую ишемию миокарда и стенокардию. В этих случаях возникновение приступов стенокардии провоцируется повышением потребности миокарда в кислороде, не сопровождающимся адекватным расширением резистивных коронарных артерий. Меньшее значение имеет спазм венечных сосудов. К числу факторов, способствующих повышению потребности миокарда в кислороде, относятся:

- увеличение частоты сердечных сокращений;
- повышение инотропизма (сократимости) сердечной мышцы, чаще ассоциирующееся

с возрастанием активности симпатoadрeнальной системы;

- повышение постнагрузки и, соответственно, систолического давления в полости левого желудочка (ЛЖ), например, при повышении артериального давления (АД);
- увеличение преднагрузки и конечно-диастолического объема ЛЖ;
- увеличение массы миокарда ЛЖ (гипертрофия ЛЖ).

Таким образом, стенокардия напряжения провоцируется не только физической нагрузкой (быстрая ходьба, бег, подъем по лестнице), но и любыми другими факторами, повышающими потребность миокарда в кислороде: эмоциональным напряжением, стрессом, повышением АД, увеличением венозного притока к сердцу, сердечной недостаточностью (объемная перегрузка ЛЖ), тахикардией любого генеза и т. п. На любой стадии этого процесса разрыв бляшки, ее трещина или эрозия могут привести к тромботической окклюзии и способствовать развитию острых коронарных синдромов [6–8].

Обструктивная бляшка является всего лишь одним из проявлений атеросклеротического заболевания. Многие факты подтверждают, что обструктивный атеросклероз не

© С.Н.Коваль, И.А. Снегурская, В.В. Божко, М.Ю. Пенькова, 2015

является ни достаточной, ни необходимой причиной ИБС, а всего лишь одним из компонентов сложного патофизиологического процесса [9, 10]. В настоящее время внимание исследователей все больше смещается от центральной обструктивной бляшки коронарной артерии к микрососудистому руслу и кардиомиоциту. Если в центре модели развития и прогрессирования ИБС/ССН разместить кардиомиоцит, то все потенциальные патологические воздействия, которые могут привести от ССН к нестабильной стенокардии, острому инфаркту миокарда и внезапной смерти, могут быть учтены, начиная с обструктивного атеросклероза и заканчивая эндотелиальной дисфункцией, воспалением, нарушением реологии тромбоцитов, микротромбозом, микрососудистой и вазомоторной дисфункцией [9].

На все перечисленные факторы прогрессирования коронарного (и не только) атеросклероза негативно влияет АГ. В свою очередь, наличие у больного с АГ коронарного атеросклероза, независимо от его формы (стенокардия, инфаркт миокарда и др.), рассматривается как ассоциированное заболевание, в значительной мере влияющее на общий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [4].

Обе данные нозологии имеют общность патогенетического развития и прогрессирования. Известно, что и АГ, и атеросклероз относятся к группе мультифакторных заболеваний. Генетическая отягощенность по АГ и атеросклерозу наследуется полигенно, то есть наследуемый признак является результатом совместного действия более чем одного гена. Такие признаки передаются по наследству, однако для их проявления требуется присутствие определенных аллелей нескольких локусов. Медико-генетические исследования, свидетельствующие о взаимосвязи АГ и атеросклероза, подтверждаются и на геномном уровне [11]. В настоящее время интенсивно изучается наследственный полиморфизм генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию атеросклероза и АГ. Для атеросклероза выделено 12 кандидатных генов, для АГ – 17 генов, причем семь из них являются общими как для атеросклероза, так и для АГ. К ним относятся гены ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эндотелиальной синтазы оксида азота, эндоте-

лина-1, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , фактора свертывания XIII и липазы липопротеинов. Это соответствует сложившемуся в медицинской генетике представлению о том, что в развитии мультифакториальных заболеваний, к которым относятся атеросклероз и АГ, имеет значение полиморфизм не одного–двух генов, а целого комплекса генов различных предрасполагающих факторов [11].

Как АГ, так и ИБС имеют общие факторы (корректируемые и некорректируемые) риска развития. К корректируемым факторам риска относятся: курение; пищевые приоритеты – неправильное питание; злоупотребление алкоголем и избыточное потребление поваренной соли; низкая физическая активность и, как следствие, избыточная масса тела и ожирение; психосоциальные стрессы. К некорректируемым факторам относятся: пол (у мужчин риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у женщин), возраст (мужчины – старше 55 лет, женщины – старше 65 лет), менопауза у женщин, наличие ранних сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в семье [4].

Общим ключевым патогенетическим звеном изменения морфофункционального состояния сосудов (ремоделирования) у больных АГ и ИБС является эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальная дисфункция – системная патология, сопряженная с нарушениями микроструктуры и секреторной функции эндотелиоцитов. Наиболее типичными проявлениями ее являются:

- повышение проницаемости эндотелиальной выстилки для плазмы и форменных элементов крови;
- нарушение вазомоторики с преобладанием вазоконстрикции и снижением релаксации сосудов;
- увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов и моноцитов на эндотелии;
- изменение регуляции роста клеток сосудов – усиление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, снижение регенерации эндотелиоцитов, апоптоз;
- снижение антитромботических свойств эндотелиальной выстилки [12].

Эндотелий постоянно подвергается внутрисосудистому давлению крови, его поверхность испытывает воздействие самого тока крови – ламинарного в норме и турбулентно-

го при патологии, что влияет на биофизическое состояние мембран эндотелиальных клеток, их проницаемость и, в конечном итоге, на процессы внутриклеточного метаболизма. Поэтому уже сам по себе повышенный уровень АД может привести к повреждению эндотелия в результате гемодинамического удара и активации окислительного стресса [13]. Данные исследования MRFIT продемонстрировали четкую зависимость риска ИБС от уровня АД и позволили количественно оценить вклад в степень этого риска систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Независимо от степени повышения САД и ДАД у пациентов с АГ риск развития сердечно-сосудистых осложнений был выше, чем у лиц, имевших нормальный уровень АД [14]. Во Фремингемском исследовании при повышении АД также был выявлен рост риска летальной ИБС, при этом подтвердилась более значимая роль САД для развития всех проявлений ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть). Следует отметить, что у мужчин с возрастом выявилась большая значимость САД, тогда как ДАД с возрастом имело тенденцию к снижению [15].

Как АГ, так и ИБС/ССН развиваются на фоне активации/супрессии целого ряда нейроромонов. С одной стороны, находятся нейроромоны, вызывающие вазоконстрикцию, ремоделирование и антидиурез, – компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС), симпатoadреналовой системы (САС), эндотелин, вазопрессин и пр., а с другой – гормоны с вазодилатирующим эффектом, такие как оксид азота (NO), натрийуретический пептид, калликреин-кининовая система и простаглицлин.

Значимую роль в патогенезе как АГ, так и ИБС (как фактор негативного воздействия на сосудистый эндотелий и кардиомиоцит) играет активация РАС. Конечным продуктом активации РАС является ангиотензин II (АII). Проатерогенное действие АII связано с развитием окислительного стресса в результате активации NADH-оксидазы эндотелиоцитов и клеток крови. В стенке сосуда АII индуцирует продукцию супероксидных радикалов эндотелиоцитами [16]. Помимо этого, участие РАС в патогенезе ИБС связано со способностью гиперхолестеринемии усилить

экспрессию ангиотензиновых рецепторов I типа (AT1-R), что приводит к увеличению продукции активных форм кислорода, клеточной пролиферации, вазоконстрикции и, как следствие (клинически), к развитию приступов стенокардии. Активация воспаления в стенке сосуда при действии АII с усиленной экспрессией трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) и тканевого ингибитора активатора плазминогена-1 запускает дальнейший каскад реакций, приводящих к фиброзу и ремоделированию. ТФР-β стимулирует клеточную трансформацию в фибробласты, способствует усиленному синтезу матриксных протеинов и интегринов, уменьшает продукцию матриксных металлопротеиназ. В результате возрастает продукция коллагена, приводящего к фиброзу [17]. Одним из важных механизмов проатерогенного действия РАС является способность АII индуцировать окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Этот эффект опосредован активацией секреторной фосфолипазы А<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) IIА типа, которая относится к белкам острой фазы и является независимым предиктором развития коронарных явлений как у здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС [18]. Между экспрессией ФЛА<sub>2</sub>-II А в атеросклеротической бляшке у человека и тяжестью течения атеросклероза, риском развития рестеноза после коронарной ангиопластики отмечена четкая зависимость. ФЛА<sub>2</sub>-IIА прямо гидролизует ЛПНП с образованием мелких проатерогенных плотных частиц с измененной конфигурацией апоВ, а также свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, которые являются субстратом для синтеза провоспалительных агентов.

Важнейшим фактором проатерогенного действия АII, его способности дестабилизировать течение ИБС и вызывать развитие острого коронарного синдрома является стимуляция продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). В настоящее время можно заключить, что VEGF – это важный медиатор воспаления и структурных изменений в сосудистой стенке, индуцируемых АII. VEGF – один из наиболее мощных ангиогенных факторов, и его выработка после повреждения артерии способствует ускоренной регенерации эндотелия, уменьшению образования неинтимы. К тому же VEGF обладает



и провоспалительным действием, стимулирует миграцию и активацию моноцитов посредством усиления продукции MCP-1 (хемоаттрактанта моноцитов и лимфоцитов) и экспрессии молекул адгезии [19]. В организме АП может образовываться из АІ не только с участием АПФ, но и альтернативным путем с участием катепсинов D и G. В ряде исследований показано наличие альтернативного пути образования АП с расщеплением ангиотензиногена под действием химазы и катепсинов без участия ренина в сердце, в сосудистых гладкомышечных клетках, причем катепсин G трансформирует АІ в АП примерно с той же эффективностью, что и АПФ. Химаза – хемотрипсиноподобная сериновая протеаза – продукт секреции тучных клеток. Химаза также является ангиогенным фактором, принимающим участие в новообразовании сосудов. Показано, что в экстрактах сосудов с атеросклеротическим поражением образование АП на 30 % обусловлено АПФ, на 70 % – химазой, при баллонном повреждении как артериальных, так и венозных сосудов химаза почти полностью ответственна за гипертрофию и ремоделирование сосудистой стенки [20]. Возрастание активности химазы в миокарде и венечных артериях параллельно с возрастанием продукции АП и ремоделированием сердца отмечено при различных видах кардиальной патологии, включая ИБС, кардиомиопатию, миокардиты. Химаза также способна разрушать внеклеточный матрикс, активировать ТФР- $\beta$ , ИЛ-1, принимать участие в образовании эндотелина-1, вовлекается в метаболизм липидов. АП, локально образованный с участием химазы, определяет ремоделирование сосудистой стенки [21].

Существуют тесные взаимосвязи между активацией PAC и процессами воспаления, не последнюю роль в которых играет альдостерон. Хотя провоспалительные и фибротические изменения в сердце (ремоделирование сосудистой стенки, дисфункция эндотелия, гиперпродукция супероксидных радикалов) большинство авторов и до настоящего времени рассматривают как следствие возрастания секреции АП, в значительной степени они связаны с действием альдостерона [22]. Альдостерон способен также активировать моноциты крови, индуцировать воспаление в стенке сосуда, миокарде и почках, приводя к

развитию миокардиосклероза, нефросклероза и нарушению фибринолиза. Системное введение альдостерона приводит к интенсивной периваскулярной лейкоцитарной инфильтрации, усиленной экспрессии остеопонтин, моноцитарного хемотаксического белка-1, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , сопровождается активацией NADPH-оксидазы с инициацией оксидантного стресса в сердце и стенке сосудов [22].

Воспалительными маркерами, рассматриваемыми в качестве предикторов сердечно-сосудистого риска, являются молекулы адгезии, цитокины; белки острой фазы: фибриноген, сывороточный амилоид А, высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ); число лейкоцитов и СОЭ, а также тканевые факторы (факторы роста и др.). В процессах воспаления ключевую роль отводят СРБ. У больных ИБС и ССН уровень СРБ в крови коррелирует со степенью и тяжестью атеросклероза, с гемостатическими, липидными и инфекционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Повышение уровня СРБ у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) связывают с нестабильностью атеросклеротической бляшки, нарушением его целостности, что сопровождается выделением активированными макрофагами провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли, которые стимулируют синтез острофазовых белков – СРБ и сывороточного амилоида А (установлено, что последний является гетерогенным полипептидом, аполипопротеином, базальный уровень которого ассоциируется с риском ИБС) [24]. При проведении внутрисосудистого УЗИ в ранние сроки развития ОКС уровень СРБ намного выше у пациентов с явными признаками разрыва атеросклеротической бляшки, чем у больных без аналогичных симптомов; более того, имеются данные о корреляции уровня СРБ в крови, его величины в атероме с признаками дестабилизации бляшки [24]. В последнее время установлено, что СРБ стимулирует синтез молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), белка MCP-1, тканевого фактора, ингибирует синтез оксида азота. Отмечено значительное повышение уровня СРБ у больных с ОКС, максимально выраженное при крупноочаговом инфаркте миокарда в отличие от инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и с нестабильной стенокардией.

Предполагается, что у больных с ОКС повышение уровня СРБ связано как с процессами в области атеромы, так и с реакцией на обширное повреждение миокарда. У больных с нестабильной стенокардией повышение содержания СРБ в крови отражает преимущественно нестабильность и повреждение атеросклеротической бляшки [25].

Как показывают исследования последних лет, имеется строгая связь между сниженной фибринолитической активностью крови и повышением риска развития ИБС, особенно среди мужчин [26]. Тромбообразование начинается в месте разрыва бляшки или ее эрозии. Оно может привести к быстрому изменению степени сужения просвета, полной или неполной (субтотальной) окклюзии сосуда. Результаты фундаментальных исследований подтвердили значимость в возникновении тромбозов индукторов агрегации тромбоцитов, продуцируемых поврежденной стенкой сосудов. Среди них в последнее время придается большое значение состоянию секреторной ФЛА<sub>2</sub> и молекул адгезии МАС-1 и МАС-2. Все больше и больше накапливается данных, указывающих на значение воспалительного процесса в сосудистой стенке как фактора формирования атеросклероза и возможного тромбоза. Однако определить, какой фактор у конкретного больного сыграл ведущую роль в возникновении тромбоза – степень выраженности атеросклероза, характер воспалительных изменений в стенке сосуда, состояние коагулирующих свойств или низкая фибринолитическая активность, очень трудно. Атеросклеротический процесс многогранен, сопровождается нарушениями функции ряда органов и систем, приводящими к изменениям стенки сосудов, причем не только коронарных, но и мозговых, периферических, почечных артерий, где нередко возникают тромбозы. Однако эти нарушения сами по себе еще не определяют формирование тромба. Лишь их сочетание с нарушениями коагулирующих и антисвертывающих систем, в том числе тромбоцитов, в первую очередь их активаторов, приводит к образованию тромба в разных сосудистых областях. В этих случаях речь идет об осложнениях в течении атеросклероза [27].

Не менее значимым в патогенезе ССН при АГ является то, что у больных АГ уже

имеет место гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ) – независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, которая может провоцировать ишемию миокарда даже при отсутствии значимого атеросклероза коронарных артерий. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при ГЛЖ происходит снижение функционального резерва коронарного кровотока, что обусловлено рядом механизмов:

- нарушением ауторегуляции тонуса коронарных сосудов;
- морфологическими изменениями сосудистой стенки, увеличением отношения толщины медиального слоя к диаметру просвета сосуда;
- уменьшением плотности капилляров и резистивных артериол в миокарде;
- несоответствием между темпами прогрессирования ГЛЖ и скоростью неоваскуляризации;
- увеличением давления наполнения ЛЖ, что способствует ухудшению перфузии миокарда, особенно эндокардиальных слоев;
- сдавлением коронарных сосудов во время систолы на фоне увеличения объема кровоснабжения миокарда в результате ГЛЖ [28].

Длительное воздействие повышенного АД на стенку сосудов в конечном счете может привести к дисфункции эндотелия, в результате чего возрастет тонус гладких мышц сосудов и будут запущены процессы сосудистого ремоделирования, одним из проявлений которого является утолщение меди – мышечного слоя сосуда, и, соответственно, уменьшится диаметр просвета. Как известно, артериолы, основной функцией которых является поддержание периферического сосудистого сопротивления, имеют мощную медию и относительно небольшой просвет, и за счет этого даже незначительное сужение просвета (результат сосудистого ремоделирования) будет сопровождаться существенным ростом периферического сопротивления. Повышение сосудистого сопротивления – один из ключевых факторов становления и прогрессирования АГ. Таким образом, порочный круг замыкается, когда оба патологических процесса (АГ и ИБС) стимулируют друг друга [28].

Наконец, вазомоторная дисфункция, которая традиционно считается предшественником атеросклероза, как было показано, явля-

ется независимым предиктором ИБС у женщин как с минимальным стенозом эпикардиальных артерий и подозрением на ишемию, так и без них [7]. Женщины – популяция пациентов, у которых признаки ИБС, как многофакторного заболевания, представлены наиболее четко. По сути, несмотря на более низкую степень коронарного атеросклероза, уровень заболеваемости и смертность от ИБС у женщин такие же, как и у мужчин [8]. Поэтому коронарная микрососудистая дисфункция при ССН почти всегда считается заболеванием женщин.

Таким образом, развитие и прогрессирование ИБС (в том числе коронарного атеросклероза) у больных АГ можно представить следующим образом.

На фоне генетической предрасположенности при наличии факторов риска происходит нарушение вазомоторики с преобладанием вазоконстрикции и снижением релаксационных свойств сосудов. В дальнейшем наблюдается нарушение баланса между эндотелиальными вазодилататорами и вазоконстрикторами. В этом дисбалансе лидирующая роль принадлежит соотношению «оксид азота – АП». Как адаптивный процесс на изменившиеся условия гемодинамики происходит изменение структуры, геометрии и функции сердечно-сосудистой системы, то есть ее ремоделирование. При АГ ремоделированию подвергаются все сосуды, независимо от их размера. Основные изменения состоят в утолщении комплекса интима/медиа и увеличении образования коллагена и эластина в медиа с неизбежным снижением эластических свойств сосудов. На уровне резистивных сосудов это проявляется гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток, что ведет к уменьшению просвета сосуда, увеличению соотношения стенка–просвет, гиперплазией фибробластов с накоплением в стенке сосуда коллагена, то есть фиброза. В далеко зашедшей стадии развивается типичное для АГ изменение – артериолосклероз. Это способствует прогрессированию самой АГ, гипертрофии и перегрузке миокарда, снижению сосудистого резерва, то есть развитию ишемии в органах-мишенях, а значит ИБС и ее осложнений. В крупных артериях отмечаются гипертрофия клеток и накопление внеклеточного матрикса, что сопровождается уменьшением эла-

стичности и податливости сосудистой стенки и служит основой развития и прогрессирования атеросклероза, замыкая тем самым порочный круг прогрессирования данных нозологий.

Развитие и прогрессирование АГ у больных с ИБС можно представить следующим образом. На фоне генетической предрасположенности при наличии отягощающих факторов риска повышение проницаемости эндотелия способствует проникновению и накоплению в интима атерогенных липопротеинов, а также тромбоцитов, моноцитов и гладкомышечных клеток (в качестве дополнительных повреждающих агентов могут также выступать бактерии и различные вирусы, наиболее часто хламидии пневмонии и цитомегаловирус). Проникшие липопротеины фагоцитируются моноцитами и гладкомышечными клетками, которые превращаются в пенные клетки. Вокруг них накапливаются гликозаминогликаны, образуя липидные полосы (пятна). Дальнейший рост липидных полосок сопровождается распадом пенных клеток с накоплением внеклеточного холестерина и лизосомальных ферментов. Это, в свою очередь, активирует клеточно-фиброзные реакции, что приводит к дальнейшему проникновению и накоплению моноцитов и гладкомышечных клеток, избыточному синтезу коллагена и протеогликанов и, в конечном итоге, к формированию вокруг липидного ядра фиброзно-мышечной оболочки, то есть образованию атеросклеротической бляшки. Параллельно происходит дисбаланс между эндотелиальными вазодилататорами и вазопрессорами и, в первую очередь, между оксидом азота и АП. Дисбаланс факторов роста с преобладанием активаторов (АП, основной фактор роста фибробластов, эндотелин, инсулин-связанный фактор, супероксидный анион) способствует росту и накоплению клеток, непосредственно участвующих в атерогенезе и, в первую очередь, гладкомышечных клеток и фибробластов. Наконец, дисбаланс медиаторов окисления и антиокисления ведет к развитию оксидативного стресса с накоплением свободных радикалов  $O_2$  в самом эндотелии, моноцитах, гладкомышечных клетках. Это приводит к изменению в структуре сосудистой стенки – формированию бляшки с развитием атеротромбоза на поздних стадиях

заболевания. Атеросклероз поражает средние и крупные артерии, причем атеросклеротические бляшки образуются не только в коронарных артериях, но и в области дуги аорты и ее брюшного отдела, в подвздошных, бедренных, почечных, сонных, мозговых артериях [29]. Патологическое ремоделирование сонных и почечных артерий, способствуя дальнейше-

му высвобождению вазоконстрикторных, провоспалительных, агрегационных компонентов, замыкает порочный круг прогрессирования АГ при ИБС.

АГ и ИБС имеют тесные взаимосвязи на всех этапах их патогенеза. Все эти связи должны учитываться при лечении данных нозологий.

### Литература

1. Демографія і стан здоров'я народу України (Аналітично-статистичний посібник) / за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2010. – 144 с.
2. Особливості терапії артеріальної гіпертензії на тлі захворювань внутрішніх органів: Метод. рекомендації / С.М. Коваль, Л.В. Масляєва, В.В. Божко, Д.К. Милославський. – Харків, 2009. – 36 с.
3. Павлова О.С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией / О.С. Павлова // Мед. новости. – 2012. – № 1. – С. 62–68.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.
5. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino, et al. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.
6. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina / J. Abrams // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 2524–2533.
7. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology / V. Vaccarino, L. Badimon, R. Corti, et al. // Cardiovasc. Res. – 2011. – Vol. 90. – P. 9–17.
8. Lanza G.A. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management / G.A. Lanza, F. Crea // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2317–2325.
9. Koenig W. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture / W. Koenig, N. Khuseynova // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 15–26.
10. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons / R.S. Wright, J.L. Anderson, C.D. Adams, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 215–367.
11. Бочков Н.П. Генетика в современной кардиологии / Н.П. Бочков // Вестник РАМН. – 2004. – № 5. – С. 7–13.
12. O'Donnell V.B. Free radicals and lipid signaling in endothelial cells / V.B. O'Donnell // Antiox Redox Signal. – 2003. – Vol. 5. – P. 195–203.
13. Wolfrum S. Endothelium-dependent effects of statins / S. Wolfrum, K.S. Jensen, J.K. Liao // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 729–736.
14. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) / M. Domanski, G. Mitchell, M. Pfeffer, et al. // JAMA. – 2002. – Vol. 287 (20). – P. 2677–2683.
15. Kannel W.B. Perspectives of systolic hypertension: the Framingham study / W.B. Kannel, T.R. Dawber, D.L. McGee // Circulation. – 1986. – Vol. 61. – P. 1179–1182.
16. Hilgers K.F. Angiotensin II, the endothelium and superoxide anions / K.F. Hilgers, C. Stumpf // J. Hypertension. – 2002. – Vol. 20. – P. 1271–1273.
17. Inhibition of the renin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans / S. Watanabe, T. Tagawa, K. Yamakawa, et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 2376–2383.

18. Angiotensin II type 1-receptor antagonism prevents type II secretory phospholipase A(2)-dependent lipid peroxidation / M. Luchtfeld, N. Bandlow, U.J. Tietge, et al. // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 25. – P. 25–32.
19. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy / H.F. Dvorak // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 4368–4380.
20. Lavrentyev E.N. Mechanism of high glucose induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells / E.N. Lavrentyev, A.M. Estes, K.U. Malik // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101. – P. 455–464.
21. Development of the chymase inhibitor as an anti-tissue remodelling drug in myocardial infarction and some other possibilities / Y. Sukenaga, K. Kamoshita, S. Takai, M. Migazaki // *Jpn. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 90. – P. 218–222.
22. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats / K. Nagata, K. Obata, J. Xu, et al. // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 47. – P. 656–664
23. Гусев Д.Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления / Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // *Клиническая медицина*. – 2006. – № 5. – С. 25–30.
24. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies / P. Burke, R. Tracy, F. Kolodgie, et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2019–2023.
25. C-reactive protein and lesion morphology in patients with AMI / T. Sano, A. Tomako, M. Nasiba, et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 103. – P. 282–285.
26. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов // *Терап. архив*. – 2008. – № 8. – P. 11–16.
27. Isoyama S. Coronary vasculature in hypertrophy / Sheridan D.J., ed. *Left Ventricular Hypertrophy*, 1<sup>st</sup> ed. – London, 1998. – P. 29–36.
28. Волков В.И. Артериальная гипертензия и атеросклероз / В.И. Волков // *Режим доступа* : <http://www.medicus.ru/cardiology>
29. Аронов Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2011. – № 1. – С. 22–28.

**С.М. Коваль, І.О. Снігурська, В.В. Божко, М.Ю. Пенькова**

#### **ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУЖЕННЯ**

Артеріальна гіпертензія і атеросклеротичний процес, у тому числі стабільна стенокардія напруження як симптоматичний прояв даного процесу, мають спільні генетичні основи і тісно переплітаються між собою ланками патогенезу. До останніх відносяться: ендотеліальна дисфункція, яка призводить до дисбалансу вазоконстрикторних і вазодилатуючих систем, медіаторів окиснення і антиокиснення та сприяє розвитку патологічного ремодельовання серця і судин – збільшенню утворення колагену і еластину, потовщенню комплексу інтима/медіа. Це разом з паралельним формуванням атеросклеротичної бляшки веде до зменшення просвіту судини, а в кінцевому підсумку – до розвитку атеротромбозу та гострих серцево-судинних ускладнень. Успішною терапією може вважатися тільки при впливі на максимальну кількість даних патогенетичних факторів.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, атеросклероз, стабільна стенокардія, патогенез.

**S.N. Koval, I.A. Snegurskaya, V.V. Bozhko, M.Yu. Penkova**

#### **FEATURES PATHOGENETIC MECHANISMS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND STABLE ANGINA PECTORIS DEVELOPMENT AND PROGRESSION**

The arterial hypertension and atherosclerotic process, including stable angina pectoris, as a symptomatic manifestation of this process have a common genetic basis and is closely intertwined pathogenesis. The latter include: endothelial dysfunction, which leads to an imbalance of vasoconstrictor and vasodilator systems, mediators of oxidation and antioxidation, and contributes to the development of pathological cardiac and blood vessels remodelling – an increase in the formation of collagen and elastin, the thickening of the intima/media. This, together with the parallel formation of atherosclerotic plaque, leading to a reduction in the lumen, and ultimately – to the development of atherothrombosis and acute cardiovascular events. Successful therapy may be considered only when exposed to the maximum amount of data pathogenetic factors.

**Key words:** arterial hypertension, atherosclerosis, stable stenocardia, pathogenesis.

*Поступила 01.10.14*

УДК 616.633.962.3:616.61/63:616.12-008.331.1-085

*С.М. Коваль, Т.Г. Старченко, Д.К. Милославський, К.О. Юшко,  
І.В. Шуть, О.М. Щенявська*

*ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків*

## **КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ І МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА РАЦІОНАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ**

Вивчені особливості показників гемодинаміки та показники ліпідно-вуглеводного гомеостазу, рівні сечової кислоти у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та без нього в залежності від наявності або відсутності мікроальбумінурії (МАУ). Встановлена більш висока частота та ступінь виразності МАУ у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу за наявності МАУ визначалося несприятливе ремоделювання серця і судин (збільшення розмірів лівого передсердя, маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ), діастолічна дисфункція ЛШ, потовщення комплексу інтима-медіа), негативні метаболічні зрушення (більш високі рівні сечової кислоти, значна гіпертригліцеридемія, низький холестерин ліпопротеїдів високої щільності, збільшення НОМА-ІР) на фоні нормальних або знижених рівнів інсуліну та гіперглікемії. Комбінована 12-тижнева терапія хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ із застосуванням олмесартану та лерканідипіну на тлі статинів і антидіабетичного лікування приводила до досягнення цільових рівнів АТ у 69 % пацієнтів, сприяла вірогідному зменшенню рівнів альбуміну в сечі, глюкози, тригліцеридів, НОМА-ІР. У хворих на ГХ без ЦД з МАУ комбінована антигіпертензивна і гіполіпідемічна 12-тижнева терапія приводила до досягнення цільових рівнів АТ у 76 % пацієнтів та суттєвого зменшення рівнів глюкози, загального холестерину (ХС) та ХС ЛПНЩ у крові та екскреції альбуміну з сечею. З метою покращення гемодинамічної ситуації, зменшення проявів МАУ у хворих на ГХ як з ЦД 2-го типу, так і без нього особам з нормальною або підвищеною ЧСС та більшим розміром лівого передсердя доцільним було додавання у схему лікування малих доз (1,25–2,5 мг) високоселективного бета-адреноблокатора з NO-вивільнюючими здібностями – небівололу.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, мікроальбумінурія, ліпідно-вуглеводний гомеостаз, рівні сечової кислоти, комбінована антигіпертензивна терапія.

Останнім часом все більшу увагу науковців і клініцистів привертає проблема поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. В патогенезі ГХ і ЦД 2-го типу значна роль відводиться ураженню серця, дисфункції ендотелію, активації ренін-ангіотензинової системи (РАС), активації оксидантного стресу, запаленню, гіперглікемії, дисліпідемії та гемодинамічному навантаженню [1–3]. Мікроальбумінурію (МАУ) вважають одним із найбільш ранніх і незалежних факторів серцево-судинної смертності та прогресування ниркової недостатності у хворих з ГХ і ЦД. МАУ є універсальним маркером системного преморбідного стану, діастолічної дисфункції міокарда, порушення ендотеліаль-

ної функції, інсулінорезистентності, гіперкоагуляції [4, 5]. Моніторинг рівня МАУ має бути невід'ємним компонентом комплексної оцінки поточного стану й прогнозу у хворих на ГХ і ЦД 2-го типу [6].

Пацієнти на ГХ в разі поєднання її з ЦД 2-го типу потребують активного терапевтичного втручання з метою корекції не лише рівня артеріального тиску (АТ), а й гіперглікемії, гіперліпідемії, гальмування ураження нирок за рахунок зменшення проявів МАУ [7, 8]. Показана перевага інгібіторів АПФ (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II та антагоністів кальцію останніх поколінь у лікуванні цієї категорії хворих [9, 10]. Антагоністи кальцію III покоління лерканідипін довів свою

© С.М. Коваль, Т.Г. Старченко, Д.К. Милославський та ін., 2015

ефективність у лікуванні хворих на ГХ з поєднаною патологією. Препарат покращує кровообіг в нирках, серці, головному мозку і є метаболічно сприятливим серед хворих дуже високого кардіоваскулярного ризику. Позитивні дані щодо впливу лерканідипіну, в тому числі на рівні МАУ, отримані в дослідженні DIAL [11]. Небіволол – високоселективний бета-адреноблокатор з NO-вивільнюючими здібностями є ефективним при використанні у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу (дослідження SENIORS) [12]. Щодо максимального покращення серцево-судинного і загального прогнозу у хворих на ГХ і ЦД 2-го типу чільне місце займає гіполіпідемічна (статири, фібрати) і антидіабетична терапія (метформін, глітазони) [13, 14].

У той же час до кінця не з'ясовані особливості впливу комбінацій цих препаратів 1-го ряду на гемодинамічний профіль, ліпідно-вуглеводний гомеостаз, рівні сечової кислоти (СК) у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу за умов наявності або відсутності МАУ, не розроблені стандарти диференційованого призначення препаратів у цієї категорії хворих.

Метою даного дослідження стало вивчення гемодинамічних, структурно-функціональних та метаболічних факторів у пацієнтів на ГХ з ЦД 2-го типу та без нього в залежності від наявності МАУ в динаміці комбінованої антигіпертензивної терапії препаратами 1-го ряду.

**Матеріал і методи.** У відділенні гіпертензій та захворювань нирок Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої обстежено 52 хворих на ГХ без ЦД (20 чоловіків, 32 жінки) у віці від 40 до 70 років, середній вік ( $53,5 \pm 1,1$ ) року, та 32 пацієнта із супутнім ЦД 2-го типу (18 чоловіків, 14 жінок, середній вік ( $58,8 \pm 1,4$ ) року. Контрольну групу склали 12 здорових осіб. Із дослідження виключали хворих на ГХ III стадії, на симптоматичні АГ, ЦД 1-го типу, стенокардію і серцеву недостатність високих градацій. Наявність ожиріння чи надлишкової маси тіла визначали за індексом Кетле. Рівень глюкози і інсуліну плазми крові натщесерце визначали глюкозооксидазним методом з використанням біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 (Німеччина). Рівень МАУ визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи для визначення концентрації альбуміну в сечі людини («Гранум», Харків).

Наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), типів ремоделювання ЛШ хворим визначали на ультразвуковому апараті VIVID 3, General Electric (США). Морфофункціональні параметри серця вивчали у В і М-режимах за стандартною методикою. При М-модальному режимі Ехо-КГ вимірювали товщину міжшлункової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) в діастолу, кінцеві діастолічний (КДР) та систолічний (КСР) розміри ЛШ. Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали за L. Teichholz et al. (1976), фракцію викиду (ФВ) ЛШ – за загальноприйнятими методами. Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) загальної сонної артерії (ЗСА) та діастолічну функцію (ДФ) серця визначали доплерехокардіографічно.

В якості гіпотензивних засобів використовували антагоніст рецепторів ангіотензину (АРА) ІІ олмесартану медоксоміл у дозі 10–40 мг на добу, дигідропіридиновий антагоніст кальцію лерканідипін у дозі 10–20 мг на добу. При недостатній ефективності двокомпонентного антигіпертензивного лікування з метою покращення гемодинамічного та метаболічного профіля пацієнтів, особливо за умов МАУ, в схему терапії додавали малі дози (1,25–2,5 мг) високоселективного  $\beta$ -адреноблокатора з NO-вивільнюючими властивостями – небівололу.

В залежності від характеру порушень ліпідного обміну й додаткового ризику серцево-судинних ускладнень усім групам хворих була призначена гіполіпідемічна терапія аторвастатином в дозі 10–20 мг на добу. Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу отримували антидіабетичну терапію з використанням дієтотерапії та/або пероральних цукрознижувальних препаратів (метформін). Обстеження хворих проводили перед призначенням терапії та в динаміці через 12 тижнів. Отримані дані статистично обробили.

**Результати та їх обговорення.** В залежності від наявності або відсутності МАУ хворі були розподілені на такі підгрупи: хворі на ГХ з ЦД 2-го типу з МАУ ( $n=21$ ) і без МАУ ( $n=12$ ), хворі на ГХ з МАУ ( $n=18$ ) і без МАУ ( $n=34$ ). Отже, зустрічання було значно вищим серед осіб на ГХ з ЦД 2-го типу: 63,6 % проти 34,6 % при ГХ без ЦД 2-го типу. При цьому рівні МАУ при ГХ з та без ЦД 2-го типу склали ( $46,08 \pm 7,12$ ) і ( $20,58 \pm 2,62$ ) мкг/мл відповідно

( $p < 0,01$ ). За наявності МАУ у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу ці цифри становили ( $65,37 \pm 9,45$ ) мкг/мл, при ГХ з МАУ – ( $39,82 \pm 5,53$ ) мкг/мл ( $p < 0,05$ ); за відсутності МАУ при ГХ з ЦД 2-го типу ці цифри становили ( $19,82 \pm 7,52$ ) мкг/мл, при ГХ – ( $14,78 \pm 5,25$ ) мкг/мл ( $p < 0,05$ ). Індекс маси тіла (ІМТ) при ГХ з ЦД 2-го типу з МАУ склав ( $32,7 \pm 0,8$ ) кг/м<sup>2</sup>, при ГХ з ЦД 2-го типу без МАУ – ( $31,4 \pm 0,6$ ) кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ), при ГХ без ЦД з МАУ – ( $30,7 \pm 0,7$ ) кг/м<sup>2</sup>, при ГХ без ЦД і без МАУ – ( $28,3 \pm 0,5$ ) кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

При аналізі загальноклінічних показників гемодинаміки у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу в залежності від наявності або відсутності МАУ вірогідних розбіжностей в рівнях систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) встановлено не було (у хворих без МАУ – ( $175 \pm 4$ ) і ( $102 \pm 9$ ) мм рт. ст., з МАУ – ( $179 \pm 9$ ) і ( $106 \pm 5$ ) мм рт. ст. відповідно). При цьому хворі на ГХ з ЦД 2-го типу і МАУ характеризувалися нижчою ЧСС – ( $66 \pm 4$ ) с<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ), ніж хворі на ГХ з ЦД 2-го типу без МАУ і хворі на ГХ з МАУ – ( $78 \pm 3$ ) та ( $76 \pm 3$ ) с<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ), що слід пов'язувати з гіперактивацією провідних нейрогуморальних систем – РАС та САС у осіб на ГХ за умов МАУ та їх глибоким дисбалансом і виснаженням при прогресуванні ЦД 2-го типу.

За даними УЗД, у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ були достовірно більші значення ТЗСЛШ ( $p < 0,05$ ), ТМШП ( $p < 0,05$ ) та діаметр ЛП ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою хворих на ГХ з ЦД 2-го типу без МАУ. Вірогідними були різниці цих показників у порівнянні з групою на ГХ ( $p < 0,05$ ). Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ мали вірогідно більші КСР і КДР, ММЛШ та ІММЛШ у порівнянні з аналогічною групою хворих на ГХ без ЦД 2-го типу ( $p < 0,05$ ). ФВ, що характеризує насосну функцію міокарда, у осіб із сполученням ГХ, ЦД 2-го типу та МАУ була нижче показників в інших групах ( $p > 0,05$ ).

У 55% хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і без МАУ ремоделювання серця формувалося за ексцентричним типом, у 38 % хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і наявністю МАУ – за концентричним типом. У 45 % хворих на ГХ з відсутністю ЦД 2-го типу та наявністю МАУ – за концентричним типом, у 32 % пацієнтів на ГХ без ЦД 2-го типу і відсутністю МАУ – за ексцентричним типом. Нормальна геометрія серця зустрілась у 12 % пацієнтів на ГХ без ЦД

2-го типу і відсутністю МАУ і у 3 % хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і без МАУ.

У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і МАУ на відміну від пацієнтів без цих станів спостерігалось й більш значне структурне ураження судинної стінки та порушення діастолічної функції ЛШ. Так, показники КІМ загальної сонної артерії при ГХ за відсутності МАУ становили: ( $0,81 \pm 0,03$ ) мм проти ( $0,99 \pm 0,04$ ) мм при її наявності ( $p < 0,05$ ). У той же час аналогічні показники при ГХ з ЦД 2-го типу за відсутності МАУ становили ( $1,04 \pm 0,06$ ) мм проти ( $1,12 \pm 0,08$ ) мм при її наявності ( $p < 0,05$ ). У цілому ураження судинної стінки у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і МАУ відмічалось в 33,8 % випадків проти 21,1 % у хворих на ГХ з МАУ та 11,7 % у хворих на ГХ без МАУ. Інтегральний показник порушення діастолічної функції ЛШ (відношення Е/А) в групі хворих на ГХ без ЦД 2-го типу і без МАУ склав  $1,18 \pm 0,09$ , час ізоволюмічного розслаблення ЛШ – ( $99,3 \pm 3,9$ ) мс, у той час як у хворих на ГХ без ЦД 2-го типу та з МАУ і хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і з МАУ ці показники склали ( $1,09 \pm 0,07$ ) і ( $86,9 \pm 3,8$ ) мс проти ( $0,89 \pm 0,06$ ) та ( $81,8 \pm 2,1$ ) мс ( $p > 0,05$ ). Дані щодо загальноклінічних і метаболічних показників у хворих на ГХ з та без ЦД 2-го типу за умов наявності або відсутності МАУ до лікування наведені в таблиці.

Так, хворі на ГХ з ЦД 2-го типу і з МАУ характеризувалися вищими рівнями глюкози натще та НОМА-IR у порівнянні як з аналогічними хворими без МАУ, так і з хворими на ГХ без ЦД 2-го типу за наявності МАУ. У той же час 43,5 та 18,4 % хворих на ГХ з ЦД 2-го типу за умов МАУ мали нормальний і знижений рівні інсуліну крові. Гіперінсулінемія була виявлена у 12 (33 %) хворих на ГХ без ЦД 2-го типу і МАУ. Характер порушень в гомеостазі глюкози у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу позитивно корелював з наявністю МАУ та її виразністю ( $r = +0,73$ ,  $p < 0,05$ ). Так, при МАУ  $< 50$  мкг/мл вірогідних змін в показниках гомеостазу глюкози та інсулінорезистентності відмічено не було ( $p > 0,05$ ). Достовірні зміни параметрів вуглеводного обміну при ГХ з ЦД 2-го типу і з МАУ у порівнянні з аналогічними хворими без МАУ реєструвалися тільки при виразності МАУ в межах 100–150 мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

Обстежені групи хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та без нього в залежності від наявності



або відсутності МАУ мали певні відмінності в показниках ліпідного обміну. При аналізі частоти різних видів дисліпопротеїнемії у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і без ЦД в залежності від наявності МАУ встановлено наступне.

Серед хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ гіпохолестеринемія спостерігалась у 12 %, гіпертригліцеринемія – у 28 %, комбінована дисліпопротеїнемія – у 39 %. У хворих на ГХ без ЦД 2-го типу і МАУ гіпохолестеринемія спостерігалась у 21 %, гіпертригліцеринемія – у 12 %, комбінована дисліпопротеїнемія – у 35 % осіб відповідно.

Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ відрізнялись вірогідно більш високим вмістом сечової кислоти в крові у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД 2-го типу і МАУ – (363,6±9,5) та (333,2±82,4) мкмоль/мл відповідно ( $p<0,05$ ). У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ рівні сечової кислоти крові достовірно корелювали з розмірами ліпопротеїнемії ( $r=+0,37$ ;  $p<0,01$ ), ІММЛШ ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ), рівні МАУ – з ММЛШ ( $r=+0,38$ ;  $p<0,05$ ). Отримані дані свідчать про залучення процесів ендотеліальної дисфункції до механізму розвитку патологічного серцевого ремоделювання.

Значний інтерес викликав вплив сучасної антигіпертензивної терапії на клініко-гемодинамічні та метаболічні показники, що вивчались за умов розподілу пацієнтів за екскрецією альбуміну з сечею (таблиця). Комбінована терапія олесартаном і лерканідипіном викликала адекватний антигіпертензивний ефект. У групі хворих на ГХ та ЦД 2-го типу з МАУ встановлено вірогідне зниження рівнів САТ з (179,4±1,5) до (146,8±1,6) мм рт. ст. ( $p<0,05$ ), ДАТ з (106,2±1,4) до (91,8±1,4) мм рт. ст. ( $p<0,05$ ). ЧСС вірогідно не змінилася ( $p>0,05$ ). При цьому цільові рівні АТ були досягнуті у 15 хворих з МАУ (69 %). Вірогідних змін в морфофункціональних показниках серця в динаміці 12-тижневої терапії хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та хворих на ГХ без ЦД незалежно від наявності МАУ не спостерігалось ( $p>0,05$ ). Спостерігалось деяке покращення діастолічної функції серця, товщина КІМ вірогідно не змінилася ( $p>0,05$ ).

Комбінована терапія приводила до позитивних змін показників вуглеводного та ліпідного метаболізму, зменшувала рівні сечової кислоти у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і МАУ. Так, у цій групі комбіноване лікування

викликало вірогідне зниження рівня глюкози натще, сечової кислоти ( $p<0,05$ ) та індексу НОМА-IR ( $p<0,05$ ). Застосування вказаної комбінованої терапії сприяло поліпшенню показників ліпідного обміну – вірогідному зменшенню рівнів загального холестерину (ЗХС) на 12 % ( $p<0,05$ ), ХС ЛПНЩ на 18 % ( $p<0,05$ ) та ТГ на 16 % ( $p<0,01$ ). Суттєвих змін у рівнях ЛПВЩ не виявлено, рівні МАУ зменшились не вірогідно ( $p>0,05$ ), таблиця.

З метою досягнення більшого відсотка цільових рівнів АТ, покращення гемодинамічної ситуації, зменшення проявів МАУ у хворих на ГХ як з ЦД 2-го типу, так і без нього особам з підвищеною ЧСС та більшим розміром лівого передсердя патогенетично обґрунтованим було додавання в схему лікування малих доз (1,25–2,5 мг) високоселективного бета-адреноблокатора з NO-вивільнюючими здібностями – небівололу. При 3-компонентній терапії у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу і МАУ цільовий рівень АТ був досягнений у 76 % хворих, рівні МАУ при цьому знизились з (65,37±9,45) до (37,65±5,06) мкг/мл ( $p<0,05$ ). Більш сприятливі зміни також відбувались і в динаміці 3-компонентного лікування, у тому числі щодо поліпшення стану ліпідного і вуглеводного метаболізму та рівнів МАУ в групі хворих на ГХ з ЦД 2-го типу без МАУ і серед хворих на ГХ без ЦД з МАУ. Так, встановлено вірогідне зменшення рівня глюкози натще на 11,2 % ( $p<0,05$ ), рівнів ЗХС на 14 % ( $p<0,05$ ) та ХС ЛПНЩ на 17 % ( $p<0,05$ ). Позитивні вірогідні зміни спостерігались і в групі хворих на ГХ без МАУ.

Отже, у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу встановлено раннє ремоделювання серця (63,5 %), комбіновані ліпідно-вуглеводні порушення (93,8 %), підвищення рівнів СК і висока частота МАУ (68,5 %). При ГХ з ЦД 2-го типу і МАУ зміни морфофункціональних показників серця розвиваються в напрямку збільшення розмірів лівого передсердя, ММЛШ, ранніх ознак діастолічної дисфункції, що є предиктором формування серцевої недостатності у цієї категорії хворих. ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ характеризується складними порушеннями вуглеводного обміну, глибоким дисбалансом про- (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ЗХС, ТГ) та антиатерогенних (ХС ЛПВЩ) фракцій ліпопротеїдів. Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ також характеризуються достовірно більш

Загальноклінічні та метаболічні показники у хворих на ГХ з та без ЦД 2-го типу за умов наявності або відсутності МАУ в динаміці комбінованого антигіпертензивного лікування (M±m)

Показник	Хворі на ГХ		Хворі на ГХ з ЦД 2-го типу	
	без МАУ (n=34)	з МАУ (n=18)	без МАУ (n=12)	з МАУ (n =21)
САТ, мм рт. ст				
до	171,00±6,00	174,00±9,00	175,00±4,00	179,00±9,00
після	135,00±8,00	140,00±5,00	139,00±8,00	146,00±6,00
ДАТ, мм рт. ст				
до	101,00±7,00	106,00±5,00	102,00±9,00	106,00±5,00
після	84,00±6,00	90,00±4,00	89,00±8,00	92,00±7,00
ЧСС, с <sup>-1</sup>				
до	79,00±5,00	70,00±3,00	66,00±4,00	76,00±3,00
після	72,00±4,00	73,00±5,00	68,00±6,00	72,00±4,00
ЗХС, ммоль/л				
до	5,24±0,15	5,53±0,56	5,64±0,72	5,84±0,72
після	4,83±0,14*	4,83±0,14*	4,78±0,40*	4,95±0,55*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л				
до	1,28±0,08	1,25±0,16	1,09±0,19	0,91±0,19
після	1,31±0,12	1,31±0,26	1,14±0,23*	1,04±0,21
ХС ЛПНЩ, ммоль/л				
до	2,57±0,16	2,91±0,22	3,18±0,27	3,37±0,25
після	1,12±0,33	2,59±0,27*	2,71±0,16*	3,01±0,16*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л				
до	0,64±0,09	0,69±0,21	0,78±0,23	0,94±0,27
після	2,94±0,13*	0,61±0,21	0,82±0,12	0,90±0,12
Тригліцериди, ммоль/л				
до	1,67±0,06	1,79±0,11	2,09±0,15	2,25±0,18
після	0,79±0,08	1,47±0,18*	1,77±0,16*	1,87±0,16*
Сечова кислота, мколь/мл				
до	329,8±11,2	363,6±9,5	383,2±18,2	428,6±19,7
після	306,1±7,3	334,5 ±10,1	343,8±14,5	369,4±16,3
Глюкоза натще, ммоль/л				
до	5,37±0,41	5,52±0,64	6,03±0,58	6,14±0,47
після	5,32±0,45*	5,38±0,45*	5,54±0,35*	5,85±0,35*
Інсулін, мкМЕ/мл				
до	15,9±3,4	17,3±2,9	18,7±4,3	24,6±5,1
після	15,1±2,3*	15,1±2,3	12,7±3,9*	18,7±3,9*
НОМА-IR, ум.од.				
до	2,57±0,44	2,95±0,25	3,24±0,42	6,98±0,77
після	2,43±0,26*	2,64±0,21*	2,99±0,36*	4,72±0,56*
МАУ, мкг/мл				
до	14,78±5,25	39,81±5,53	19,82±7,52	65,37±9,45
після	11,22±3,51	26,55±4,22*	14,37±5,35*	53,2±8,36

Примітка. \* достовірність різниці між показниками в групах до та після лікування, p<0,05.

високими рівнями сечової кислоти крові у порівнянні з хворими на ГХ без ЦД 2-го типу та МАУ, що служить відображенням прискореного розвитку ендотеліальної дисфункції та ураження нирок у даної категорії хворих. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу за відсутності

МАУ і на ГХ з та без МАУ зафіксовані позитивні зміни показників, що вивчалися в динаміці антигіпертензивного лікування олмесартаном з леркандипіном. У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу за наявності МАУ покращення цих показників відбувалося при додаванні в схему лікування

малих доз високоселективного бета-адреноблокатора з NO-вивільнюючими здатностями – небівололу.

### Висновки

1. Встановлена більш висока частота (63,6%) і ступінь виразності мікроальбумінурії у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу у порівнянні з особами на ГХ без ЦД (34,6%). У хворих на ГХ з ЦД 2-го типу за наявності МАУ спостерігалось більш суттєве збільшення розмірів лівого передсердя, ММЛШ, діастолічної функції ЛШ за типом аномального розслаблення, потовщення комплексу інтима-медіа та значна гіпертригліцеринемія, низький ХС ЛПВЩ, збільшення НОМА-IR на фоні нормальних або знижених рівнів інсуліну та гіперглікемії.

2. У хворих на ГХ без ЦД 2-го типу за умов МАУ спостерігались аналогічні зміни загальноклінічних і гемодинамічних показників, однак виразність їх була меншою. В метаболічному плані хворі на ГХ без ЦД 2-го типу за умов МАУ характеризуються гіпохолестеринемією, нормальним або декілька зниженим

ХС ЛПВЩ, збільшеною НОМА-IR на фоні ознак гіперінсулінемії.

3. Комбінована 12-тижнева терапія хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та МАУ із застосуванням олімесартану та лерканидипіну на тлі аторвастатину та антидіабетичного лікування приводила до досягнення цільових рівнів АТ у 69% пацієнтів, сприяла вірогідному зменшенню рівнів альбуміну в сечі, глюкози, тригліцеридів, проявів інсулінорезистентності. У хворих на ГХ без ЦД з МАУ комбінована антигіпертензивна і гіполіпідемічна 12-тижнева терапія призводила до досягнення цільових рівнів АТ у 76% пацієнтів та до суттєвого зменшення рівнів глюкози, загального холестерину та ХС ЛПНЩ у крові та екскреції альбуміну з сечею.

4. Покращення гемодинамічної ситуації, зменшення проявів мікроальбумінурії у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу і без нього у осіб з підвищеною ЧСС і більшим розміром лівого передсердя спостерігались при додаванні в схему лікування малих доз (1,25–2,5 мг) високоселективного бета-адреноблокатора з NO-вивільнюючими здібностями – небівололу.

### Література

1. Козловская Х.Ю. Структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и почек на фоне инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением / Х.Ю. Козловская // Междунар. эндокринол. журн. – 2013. – № 2 (50). – С. 50–54.
2. Сиренко Ю.Н. Стратификация риска пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа: результаты украинского многоцентрового обсервационного исследования СТАТУС / Ю.Н. Сиренко, А.Д. Радченко, Т.Г. Слащева // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 2 (34). – С. 9–19.
3. Santhanam P. Body mass index, mortality, and the obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: the effect of hypertension / P. Santhanam, Y. Masannat // South. Med J. – 2014. – Vol. 107 (6). – P. 361.
4. Зелвеян П.А. Микроальбуминурия как ранний показатель поражения почек у больных с артериальной гипертензией / П.А. Зелвеян, Л.Г. Дгерян // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 5. – С. 11–17.
5. Correlation between microalbuminuria and hypertension in type 2 diabetic patients / A. Ali, A. Taj, M.J. Amin, et. al // Pak. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 30 (3). – P. 511–514.
6. Factors associated with remission and/or regression of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus // Т. Оно, К. Shikata, М. Obika, et al. // Acta Med. Okayama. – 2014. – Vol. 68 (4). – P. 235–241.
7. Корж А.Н. Проблемы ведения больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом / А.Н. Корж // Семейная медицина. – 2012. – № 5. – С. 48–51.
8. Эндотелиотропные и нефропротекторные эффекты комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко, М.Н. Титаренко, О.Р. Пастухова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 283–287.
9. Березин А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения олімесартана – нового антагониста рецепторов к ангиотензину II – у пациентов с артериальной гипертензией / А.Е. Березин // Украинский медицинский часопис. – 2009. – № 3 (71). – Т. 5/6. – С. 1–6.
10. Smith D.H. Comparison of angiotensin II reseptor blocker in the treatment of essential hypertension / D.H. Smith // Drugs. – 2008. – Vol. 68. – P. 1207–1245.
11. Барышникова Г.А. Антагонист кальция лерканидипин при артериальной гипертензии // Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова // Кардиосоматика. – 2014. – № 1. – С. 9–15.
12. Шилов А.М. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.Ш. Авшалумов // Лечащий врач. – 2010. – № 2. – С. 6–11.

13. Impact of renin-angiotensin system inhibition on microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) / T. Uzu, M. Sawaguchi, H. Maegawa, A. Kashiwagi // *Hypertens Res.* – 2014. – Vol. 37 (6). – P. 598.

14. *Castro Torres Y.* Novel treatment approaches in hypertensive type 2 diabetic patients / Y. Castro Torres, R.E. Katholi // *World J. Diabetes.* – 2014. – Vol. 5 (4) – P. 536–545.

**С.М. Коваль, Т.Г. Старченко, Д.К. Милославский, К.А. Юшко, И.В. Шуть, Е.Н. Щенявская**  
**КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА И РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭТИХ ПАЦИЕНТОВ**

Изучены особенности показателей гемодинамики и липидно-углеводного гомеостаза, уровни мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью (ГБ) с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без него в зависимости от наличия или отсутствия микроальбуминурии (МАУ). Установлены более высокие частота и степень выраженности МАУ у больных ГБ с СД 2-го типа по сравнению с лицами с ГБ без СД. У больных ГБ с СД 2-го типа при наличии МАУ отмечалось неблагоприятное ремоделирование сердца и сосудов (увеличение размеров левого предсердия, массы миокарда ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, утолщение комплекса интима-медиа), негативные метаболические сдвиги (более высокие уровни мочевой кислоты, значительная гипертриглицеридемия, низкий ХС ЛПВП, увеличение НОМА-ИР) на фоне нормальных или пониженных уровней инсулина и гипергликемии. Комбинированная 12-недельная терапия больных ГБ с СД 2-го типа и МАУ с применением олмесартана и лерканидипина на фоне статинов и антидиабетического лечения приводила к достижению целевых уровней АД у 69 % пациентов, способствовала достоверному уменьшению уровней альбумина в моче, глюкозы, триглицеридов, НОМА-ИР. У больных ГБ без СД с МАУ комбинированная антигипертензивная и гиполипидемическая 12-недельная терапия приводила к достижению целевых уровней АД у 76 % пациентов и существенному снижению уровня глюкозы, ОХС и ХС ЛПНП в крови и экскреции альбумина с мочой. С целью улучшения гемодинамической ситуации, уменьшения проявлений МАУ у больных ГБ как с СД 2-го типа, так и без него лицам с повышенной ЧСС и большим размером левого предсердия целесообразно добавлять в схему лечения малые дозы (1,25–2,5 мг) высокоселективного бета-адреноблокатора с NO-высвобождающими способностями – небиволола.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, микроальбуминурия, липидно-углеводный гомеостаз, уровни мочевой кислоты, комбинированная антигипертензивная терапия.

**S.N. Koval, T.G. Starchenko, D.K. Miloslavsky, K.A. Yushko, I.V. Shut, E.N. Schenyavska**  
**CLINICAL, HAEMODYNAMIC AND METABOLIC FEATURES OF HYPERTENSION WITH THE TYPE 2 DIABETES AND RATIONAL APPROACH TO COMBINATION THERAPY OF THESE PATIENTS**

The features of general clinical haemodynamic and lipid-carbohydrate homeostasis, levels of uric acid in patients with essential hypertension (EH) with diabetes mellitus (DM) type 2 and without depending on the presence or absence of microalbuminuria (MAU). Have higher incidence (63.6%) and severity of MAU in patients with essential hypertension with type 2 diabetes compared with people without diabetes with EH (34.6%). In patients with essential hypertension with type 2 diabetes in the presence of MAU the adverse remodeling of the heart and blood vessels (increasing the size of the left atrium, left ventricular myocardial mass, left ventricular diastolic dysfunction, thickness of intima-media), adverse metabolic changes (higher levels of IC, many hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, an increase in HOMA-IR) in the background of normal or low levels of insulin and hyperglycemia were marked. Combined 12-week therapy of patients with essential hypertension with type 2 diabetes and UIA using olmesartan and lercanidipine against the backdrop of statines and antidiabetic treatment resulted in achieving target levels of blood pressure in 69% of patients contributed plausible reduce levels of albumin in the urine, glucose, triglycerides, HOMA-IP. In patients with essential hypertension without diabetes UIA combined antihypertensive and hypolipidemic 12-week therapy resulted in achievement of target levels of blood pressure in 76% of patients and resulted in a significant decrease in glucose levels, ZHS and LDL cholesterol in blood and urinary albumin excretion. In order to improve the haemodynamic situation, the decrease of the UIA in patients with essential hypertension with both type 2 diabetes and without it people with increased heart rate and higher size of the LA was appropriate to add to the treatment regimen of low doses (1,25–2,5 mg) of highly selective beta-blocker with NO-releasing ability – nebivolol.

**Key words:** hypertension, type 2 diabetes, microalbuminuria, lipid-carbohydrate homeostasis, levels of uric acid, combination antihypertensive therapy.

Поступила 08.10.14

УДК 616.611-002-036.12-092:616-005.4

*І.І. Топчій, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська,  
В.П. Денисенко, М.М. Дунаєвська*

*ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків*

## **ВМІСТ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТРАКТАНТНОГО ПРОТЕЇНУ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ І ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

Виявлено суттєве підвищення концентрації моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1-го типу (МХП-1) в плазмі крові хворих на хронічний гломерулонефрит на фоні ішемічної хвороби серця – на 123 % у порівнянні з контролем. Встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації МХП-1 з рівнями альбуміну сечі й креатиніну крові та зворотний кореляційний зв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації. Виявлені зв'язки свідчать, що рівень МХП-1 відображає функціональний стан нирок і може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих та контролю ефективності терапії.

**Ключові слова:** моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1, хронічний гломерулонефрит, ішемічна хвороба серця, запалення.

Основним механізмом розвитку гломерулонефриту є активація запальних процесів у капілярах і мезангіальній тканині клубочків нирок. Зокрема, суттєве значення в прогресуванні ураження нирок має моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1-го типу (МХП-1), потужний хемокін, який проявляє найбільш виражений хемотаксичний ефект відносно моноцитів і Т-лімфоцитів. З надмірною продукцією даного агента пов'язують такі патологічні зміни, як підвищення синтезу інтерлейкінів, адгезивних молекул та простагландинів мезангіальними клітинами, стовщення базальної мембрани гломерул та порушення внутрішньогломерулярної гемодинаміки [1, 2]. Порушення гломерулярної експресії МХП-1 спостерігаються при різних нефропатіях. Зокрема, останні дослідження виявляють зростання продукції МХП-1 при люпус-нефриті, нирковій недостатності та різних формах гломерулонефриту [3]. F. Chiarelli вказує, що біосинтез МХП-1 при нирковій патології значно зростає під впливом прозапальних інтерлейкінів, що приводить до моноцитарної інфільтрації гломерул [4]. Останні дослідження довели, що МХП-1 бере активну участь у механізмах розвитку інсулінової резистентності, ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, атеросклерозу та серцево-судинної недостатності [5, 6]. Однак

роботи, присвячені ролі МХП-1, в основному носять експериментальний характер, і лише поодинокі дослідження присвячені оцінці його клінічного значення. Що стосується вивчення ролі даного медіатора в патогенезі розвитку серцево-судинних ускладнень при хронічній хворобі нирок, то подібних досліджень в доступній літературі мало, і відомості, представлені в них, досить суперечливі. Отже, визначення ролі даного хемокіну як в механізмах порушення функції нирок, так і у формуванні атеросклеротичних уражень серця при хронічному гломерулонефриті (ХГН), безумовно, є актуальним.

Метою даного дослідження було визначення вмісту МХП-1 в плазмі крові хворих на ХГН на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС).

**Матеріал і методи.** Було обстежено 62 хворих на ХГН в поєднанні з ІХС у віці від 36 до 62 років, середній вік становив  $(48,3 \pm 0,9)$  року. Крім того, в дослідженні брали участь 29 хворих на ХГН без ішемічних змін у серці та 26 хворих на ІХС без патології нирок. Середній вік обстежених становив  $(42,2 \pm 0,8)$  та  $(50,4 \pm 1,1)$  року відповідно. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб.

Діагноз ХГН встановлювали відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), діагноз ІХС – відповідно до класифікації, затвердженої у 2001 р. VI На-

© І.І. Топчій, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська та ін., 2015

ціональним конгресом кардіологів і включеної до МКБ-10. З метою верифікації діагнозу ІХС у хворих на ХГН додатково проводили велоергометрію.

Пацієнти з хронічним пієлонефритом, ендокринною патологією, гематологічними, інфекційними, онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом були вилучені з дослідження.

Дослідження мікроальбумінурії проводили з використанням тест-смужок «Мікроальбуфан» (Pliva-Lachema Diagnostika, Чехія). Визначення протеїнурії проводили методом Робертса–Стольникова. Функцію нирок оцінювали з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, яку обчислювали за формулою MDRD. Концентрацію МХП-1 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва INVITRO-GEN (США). В якості індикаторного ферменту застосовували пероксидазу хрому. Діапазон концентрацій, що вимірюються, становив від 0 до 1000 нг/мл.

Статистичну обробку проводили з використанням непараметричного критерію Манна–Уїтні, а також коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Вірогідними вважали розходження при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Як показали результати дослідження, при ХГН суттєво зростає рівень МХП-1 в плазмі крові хворих (на 88 %) у порівнянні з контролем і становив  $(292,46 \pm 21,15)$  і  $(155,12 \pm 16,42)$  нг/мл відповідно,  $p < 0,05$ . У хворих на ІХС рівень МХП-1 також збільшувався на 75 % відносно контрольної групи, але ці зміни менш виражені, ніж у пацієнтів з ХГН. Так, у середньому в цій групі концентрація МХП-1 становила  $(272,15 \pm 22,64)$  нг/мл,  $p < 0,05$ .

У той же час при поєднанні ХГН з ІХС спостерігалось значно виразніше зростання досліджуваного агента в крові хворих – на 123 % порівняно з контролем. Зокрема, в даній групі вміст МХП-1 в плазмі крові становив  $(347,74 \pm 27,12)$  нг/мл,  $p < 0,05$ . Таке суттєве зростання МХП-1 в групі хворих з ХГН та ІХС свідчить про можливий вплив додаткових факторів, які виникають при поєднанні цих захворювань та механізм дії яких різняться, що може забезпечувати адитивність їх ефектів.

Отримані дані узгоджуються з результатами ряду досліджень, що свідчать про збільшення титру МХП-1 при гломерулонефриті.

Елевація рівня даного цитокіну в крові й сечі та зростання експресії його рецептора спостерігалось як при значному ураженні нирок, так і на початкових стадіях захворювання [7, 8]. Автори [9] виявили взаємозв'язок між підвищеною експресією МХП-1 гломерулярними клітинами та погіршенням прогнозу у хворих на гломерулонефрит. Крім того, зростання МХП-1 є невід'ємною ознакою порушення ниркової функції при моделюванні діабету, гіпертонії та нефропатії на експериментальних тваринах [10, 11].

Стосовно ролі МХП-1 в атерогенезі показано, що цей фактор стимулює проліферацію гладком'язових клітин і підвищує секрецію ними прозапальних цитокінів, сприяючи розвитку і прогресуванню судинного пошкодження. Він не виявлений в нормальній судинній стінці, проте його експресія значно підвищена в атеросклеротичних бляшках в багатих макрофагами ділянках, прилеглих до ліпідного ядра, і в зонах інфаркту міокарда. Участь даного агента в атерогенезі показана в експериментах на трансгенних мишах, дефіцитних по гену МХП-1 або його рецептору  $CCr2$  [12]. Дані про елевацію вмісту МХП-1 в крові пацієнтів з ІХС, а також відомості про підвищену експресію його рецепторів на моноцитах пацієнтів з гіперхолестеринемією також свідчать про участь МХП-1 в атерогенезі у людини [2, 5].

Отже, зростання в сироватці крові хворих на гломерулонефрит на фоні ІХС такого молекулярного маркера запалення, як МХП-1, може сприяти пошкодженню судинної стінки та розвитку атеросклеротичних процесів шляхом активації різних типів клітин, зокрема гладком'язових клітин і моноцитів.

Зв'язок між вмістом МХП-1 і основними показниками функціонального стану нирок і ліпідного спектра крові хворих на ХГН та ІХС було встановлено при проведенні кореляційного аналізу (таблиця).

Так, виявлено достовірний кореляційний зв'язок між ступенем протеїнурії та рівнем МХП-1 в плазмі крові хворих. Даний факт вказує на те, що протеїнурія, як патологічний чинник прогресування захворювання, сприяє розвитку запальних процесів у нирках і судинному руслі шляхом впливу на продукцію МХП-1.

В нашому дослідженні встановлено прямий кореляційний зв'язок креатиніну крові та

*Кореляційні взаємозв'язки рівня МХП-1 з основними показниками функціонального стану нирок і ліпідного спектра крові хворих на ХГН та ІХС*

Показник	Коефіцієнт кореляції, r	p
Протеїнурія	+ 0,51	< 0,05
Креатинін	+ 0,76	< 0,01
Швидкість клубочкової фільтрації	- 0,48	< 0,01
Холестерин	+ 0,46	< 0,05
Тригліцериди	+ 0,64	< 0,05

зворотний кореляційний зв'язок швидкості клубочкової фільтрації з концентрацією МХП-1. Виявлені зв'язки свідчать, що рівень останнього в певній мірі відображає функціональний стан нирок і може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих. Крім того, вміст МХП-1 корелював з рівнями ліпідів крові.

Таким чином, виявлене збільшення концентрації МХП-1 в плазмі крові хворих на гломерулонефрит може бути маркером виникнення і розвитку атеросклеротичних змін у судинному руслі та обумовлює більш активне застосування у хворих на хронічну хворобу нирок специфічної протизапальної терапії.

Отримані результати дослідження переконливо свідчать про доцільність використання такого показника цитокинового спектра крові, як рівень МХП-1 в якості об'єктивного критерію активності запального процесу при нефритах на фоні ІХС та контролю ефективності терапії.

### Література

1. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B.E. Sawaya // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2009, Jun. – Vol. 29 (6). – P. 313–326.
2. Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases / H.R. Vianna, C.M. Soares, K.D. Silveira, et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – № 28 (3). – P. 463–469.
3. Biomarkers of kidney injury / A. Urbschat, N. Obermüller, A. Haferkamp // *Biomarkers.* – 2011. – № 16, Suppl 1. – P. 22–30.
4. Chiarelli F. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes / F. Chiarelli, F. Cipollone, A. Mohn, et al. // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25. – P. 1829–1834.
5. Mestas J. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis / J. Mestas, K. Ley // *Trends Cardiovasc Med.* – 2008. – Vol. 18. – P. 228–232.
6. Targeting the MCP-1/CCR2 System in diabetic kidney disease / S. Giunti, F. Barutta, P.C. Perin, G. Gruden // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2010. – № 8 (6). – P. 849–860.
7. Urinary levels of epidermal growth factor, interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 may act as predictor markers of renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy / M. Stangou, E. Alexopoulos, A. Papagianni, et al. // *Nephrology (Carlton).* – 2009. – № 14 (6). – P. 613–620.
8. Effects of sodium houttuyfonate on expression of NF- $\kappa$ B and MCP-1 in membranous glomerulonephritis / P. Pan, Y.J. Wang, L. Han, et al. // *J. Ethnopharmacol.* – 2010, Aug. – Vol. 19, № 131 (1). – P. 203–209.

### Висновки

1. Коморбідність ХГН та ІХС супроводжується суттєвим підвищенням рівня МХП-1 в плазмі крові хворих (на 123 %) у порівнянні з контролем, що свідчить про активацію запального процесу при поєднанні цих захворювань.

2. При ХГН на тлі ІХС встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації МХП-1 з рівнями альбуміну сечі й креатиніну крові та зворотний кореляційний зв'язок зі швидкістю клубочкової фільтрації. Виявлені зв'язки свідчать, що рівень МХП-1 відображає функціональний стан нирок і може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих і контролю ефективності терапії.

3. Блокада МХП-1 і пригнічення запальних процесів є важливим підходом в пошуку нових терапевтичних заходів, які впливатимуть на прогресування судинних уражень при ХГН.

9. Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 is predictive of poor renal prognosis in pediatric lupus nephritis / S.D. Marks, S.J. Williams, K. Tullus, N.J. Sebire / *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – № 23 (11). – P. 3521–3526.

10. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice / F.Y. Chow, D.J. Nikolic-Paterson, F.Y. Ma, et al. // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50. – P. 471–480.

11. *Stasikowska O.* Chemokines and chemokine receptors in glomerulonephritis and renal allograft rejection / O. Stasikowska, M. Wagrowska-Danilewicz // *Med. Sci. Monit.* – 2007. – № 13 (2). – P. 31–36.

12. Swaminathan I S. Novel inflammatory mechanisms of accelerated atherosclerosis in kidney disease / S. Swaminathan I, S.V. Shah // *Kidney International.* – 2011. – № 80. – P. 453–463.

***И.И. Топчий, П.С. Семеновых, В.Ю. Гальчинская, В.П. Денисенко, М.М. Дунаевская***  
**УРОВЕНЬ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТРАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Выявлено существенное повышение концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1-го типа (МХП-1) в плазме крови больных хроническим гломерулонефритом на фоне ишемической болезни сердца – на 123 % в сравнении с контролем. Установлена прямая корреляционная связь концентрации МХП-1 с уровнями альбумина мочи и креатинина крови и обратная корреляционная связь со скоростью клубочковой фильтрации. Выявленные связи свидетельствуют, что уровень МХП-1 отображает функциональное состояние почек и может быть использован как дополнение к традиционным методам обследования больных и контроля эффективности терапии.

**Ключевые слова:** моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, хронический гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, воспаление.

***I.I. Topchiy, P.S. Semenykh, V.Yu. Galchinskaya, V.P. Denisenko, M.M. Dunajevska***  
**MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND CORONARY HEART DISEASE**

A significant increase of plasma MCP-1 concentration in patients with CGN and CHD, 123% when compared with controls, was found. A direct correlations between MCP-1 concentration, urine albumin and blood creatinine levels and negative correlations with glomerular filtration rate were established. Identified relationships indicate that MCP-1 level reflects the kidney functional state and may be used as additional method of patients examination and therapy effectiveness control.

**Key words:** monocyte chemoattractant protein, chronic glomerulonephritis, coronary heart disease, inflammation.

*Поступила 11.12.14*



УДК [616.97/.98+616.8-009.17-008.6]-085.37-055.1:612.017.1

*Т.Ю. Химич, А.В. Аркатов, Т.И. Ермоленко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНДУКТОРОВ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА ПРИ СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОМ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Инфекции, в том числе и урогенитальные, вызывают развитие синдрома хронической усталости, который связан с нарушением иммунных факторов. В связи с этим необходимо применение иммунокорректирующей терапии. Рассмотрен вопрос о применении индуктора эндогенного интерферона тилорон (лавомакс).

**Ключевые слова:** синдром хронической усталости, урогенитальный хламидиоз, токсоплазмоз, микоплазмоз, генитальный герпес, тилорон.

Проблема высокой заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, продолжает оставаться актуальной во всем мире [1–6]. При этом за последние 30 лет представления об этой патологии претерпели существенные изменения. Несмотря на то, что в последние 5–7 лет в США и Западной Европе отмечается стойкая тенденция к снижению распространенности урогенитальных инфекций в целом, по ряду нозологий ситуация продолжает быть близкой к эпидемии [3, 7, 8]. В первую очередь это относится к возбудителям «нового поколения» – *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* [5], то есть возрастает роль атипичных микроорганизмов с преимущественно внутриклеточной локализацией. Огромное значение также имеет *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis*. Так, частота урогенитального хламидиоза в некоторых регионах достигает 20 %, уреоплазмоза и микоплазмоза – 60 %, герпетической инфекции – 15 % [2, 4, 6, 9].

В последние годы отмечается рост числа больных с урогенитальной инфекцией и одновременным поражением суставов – реактивными артритом. По данным Института ревматологии РАМН (г. Москва), больные с реактивными артритом составляют около 10 % пациентов ревматологических стационаров [6, 7]. Этот факт свидетельствует о тяжелом и часто инвалидизирующем течении инфекций, передаваемых половым путем [4, 8].

В настоящее время в клинической картине многих заболеваний, передаваемых поло-

вым путем, отмечаются малосимптомность, отсутствие характерных проявлений, склонность к латентному течению [2, 7, 8]. Так, для хламидийной инфекции свойственны отсутствие патогномичных клинических симптомов, склонность к затяжному, рецидивирующему течению, сочетание с другими инфекционными агентами (микоплазмы, уреоплазмы), что зачастую обуславливает сложность установления этиологического диагноза [2, 4, 5, 7, 8].

Трихомониазу свойственна широта клинических проявлений. Пик этого заболевания приходится на лиц репродуктивного возраста. Для мужчин характерны поражения уретры, семенных пузырьков, предстательной железы, куперовых желез. Клиническая картина трихомониаза зависит как от вирулентности возбудителя, так и от реактивности организма человека. Различают заболевания с острым, подострым и торпидным течением, а также хронический и асимптомный трихомониаз [5, 7, 9].

Уреоплазмоз, микоплазмоз и генитальный герпес часто ассоциированы с дефицитом местного или системного иммунитета [10–14]. Клиническая картина и эффективность терапии также часто связаны с различной степенью выраженности иммунных нарушений у индивидуума.

Следует обратить внимание на тот факт, что ряд изменений иммунологических параметров, а именно снижение функциональной активности естественных киллеров и макро-

© Т.Ю. Химич, А.В. Аркатов, Т.И. Ермоленко, 2015

фагов, снижение ответа лимфоцитов на митогены и активация CD<sup>+</sup>-лимфоцитов, являются общими для синдрома хронической усталости и различных вирусных и внутриклеточных инфекций. По оценкам специалистов, до 70 % больных с признаками синдрома хронической усталости страдают хроническими заболеваниями инфекционной природы, а изменения в системе иммунитета, обусловленные синдромом хронической усталости, отягощают течение многих заболеваний.

Синдром хронической усталости – часто встречающаяся патология нашего времени, главным клиническим признаком которой является немотивированная выраженная общая слабость, на длительное время выводящая человека из активной повседневной жизни. Известен под различными названиями: синдром поствирусной астении, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции, мигрирующий энцефаломиелит. Как самостоятельное заболевание впервые был выделен в 1988 г. Центром по контролю заболеваний (The Centers for Disease Control, Атланта, США). Поводом для этого послужило внезапное увеличение числа больных в штате Невада в 1984 г. с жалобами на тяжелую постоянную усталость, сопровождающуюся рядом соматических и психологических симптомов без видимой причины заболевания. Синдром не ограничивается какими-либо географическими или социально-демографическими группами. В последние годы установлено, что синдром хронической усталости может развиваться на фоне вирусных инфекций, других инфекционных заболеваний [12], стресс-индуцированных состояний [15, 16]; сопровождать токсикозы [17], лекарственную терапию, нарушения питания [17, 18], аллергические реакции [19–21], сопутствовать гормональным сдвигам, в том числе аутоиммунного генеза [19], значительным физическим нагрузкам и др. В настоящее время во всем мире ведутся широкомасштабные научные исследования, посвященные решению вопросов патофизиологии, диагностики и лечения этой патологии. Суммируя эти данные, можно сказать, что синдром хронической усталости – это комплекс определенных симптомов, развивающийся на фоне ряда заболеваний и сопровождающийся нарушениями иммунных, эндокринных и нервно-психических функций. Вирус Эпш-

тейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса I, II, VI типов, вирус Коксаки, гепатит С, энтеровирус, ретровирус могут служить триггерными факторами данного синдрома.

Дебют синдрома хронической усталости нередко связан с острым гриппоподобным заболеванием. Убедительными представляются также данные о высокой частоте обнаружения герпесвирусов и признаков их реактивации. Многие симптомы при этом заболевании также можно объяснить хронической вирусной инфекцией, ее иммуносупрессивным действием (прямым и опосредованным). Полностью не исключается возможность существования еще не идентифицированного вируса (вероятнее всего, из группы герпесвирусов), вызывающего синдром хронической усталости, в то время как другие известные вирусы (EBV, CMV, HHV-6) могут играть вторичную роль, реактивируясь на фоне нарушений иммунного статуса [12, 17].

Иммунная система человека – сложно организованная многоуровневая структура, имеющая свой язык передачи информации внутри и вне системы (цитокины, хемокины и др.), постоянно и одновременно реагирующая на многочисленные экзогенные и эндогенные агенты, раздражения, сигналы. Важно подчеркнуть, что иммунная система функционирует в тесной связи с нервной, эндокринной и вегетативной нервной системами, с окружающими органами и тканями (купферовские клетки печени, эпителиальные клетки сосудов, слизистых оболочек и др.). При сбоях в функционировании иммунной системы будут страдать другие внутренние органы и системы, и наоборот, расстройства или патология в нервной, эндокринной и других системах и органах приведут к нарушению функционирования иммунной системы.

Современные исследования фундаментальной и клинической иммунологии доказали участие патологии иммунной системы в развитии многих болезней человека и их осложнений. Возрастание прессинга неблагоприятных факторов внешней среды, включая социальные, накопление в популяции точечных мутаций, приводящих к ослаблению тех или иных функций ферментов, клеточных структур (рецепторов) и других факторов, имеющих отношение к функционированию

иммунной системы, приводят к значительному увеличению в популяции числа лиц с вторичной патологией иммунитета.

Данные литературы и собственный клинический опыт показывают целесообразность учета вирусного возбудителя и характера иммунологических нарушений при оценке клиники и патогенеза этого патологического состояния с целью проведения рациональной терапии.

Изменение иммунологического статуса при данных состояниях характеризуется снижением NK-активности, ростом процентного содержания в крови Т-лимфоцитов, экспрессирующих активационные маркеры, падением пролиферативной способности лимфоцитов в ответ на антигенные и митогенные стимулы, ростом продукции провоспалительных цитокинов, гипергаммаглобулинемией, повышением содержания антител и иммунных комплексов [21].

Частым иммунодиагностическим признаком синдрома хронической усталости является снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 [19], что свидетельствует о дисбалансе в соотношении ведущих Т-клеточных субпопуляций.

Изучение особенностей функционирования основных механизмов противовирусного иммунитета при вторичных иммунодефицитах с вирусным синдромом и синдромом хронической усталости показало наличие нарушения индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  более чем в 90 % случаев [14, 16–18]. Падение уровня продукции g-IFN при синдроме хронической усталости как основного регулятора функций NK-клеток лежит в основе иммунной недостаточности данных клеток [22]. В основе функциональных сдвигов со стороны иммунных клеток лежит нарушение продукции цитокинов лимфоцитами и другими клетками, участвующими в иммунном ответе [14]. Снижение NK-цитотоксичности как диагностически значимого признака синдрома хронической усталости признается практически всеми исследователями [19, 22], особенно при постинфекционном синдроме вирусной природы. Рядом авторов выявлено, что при синдроме хронической усталости снижается концентрация IgG за счет прежде всего G1- и G3-классов, а также повышается уровень антивирусных антител разного типа [12]. В лите-

ратуре имеются данные о повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов, повышении содержания интерлейкина 1, а также фактора некроза опухолей [20]. Авторы [19] изучали состояние естественной резистентности при синдроме хронической усталости, в частности функциональное состояние нейтрофилов. Особое внимание они обращали на усиление секреции нейтрофильными гранулоцитами такого провоспалительного медиатора, как TGF- $\beta$ 1, ограничивающего адгезию лимфоцитов и самих нейтрофилов, а также их миграцию через эндотелий. При этом заболевании, по многочисленным данным, резко усиливается синтез лейкоцитами различных категорий провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF-2 [12, 23].

Дисфункция иммунной системы при синдроме хронической усталости характеризуется как количественными, так и функциональными нарушениями. В основе функциональных сдвигов со стороны лимфоцитов при этом лежат нарушения на уровне ядра, митохондрий, мембранного и секреторного аппарата клеток, что приводит к нарушению продукции цитокинов лимфоцитами и другими клетками, участвующими в иммунном ответе. Таким образом, дефекты функционирования иммунной системы в виде расстройств основных механизмов противовирусной защиты как раз и приводят к возникновению клинических проявлений вирусного инфекционного синдрома в виде повторных упорно рецидивирующих респираторных и герпесвирусных инфекций, а уже на фоне последних впервые возникают, формируются и поддерживаются клинические проявления синдрома хронической усталости.

Анализ изложенных сведений позволяет предполагать гетерогенность иммунных дисфункций при синдроме хронической усталости, что может зависеть от характера течения заболевания, наличия сопутствующей патологии и других факторов. Исходя из представленных данных нетрудно сделать вывод о том, что в решении проблемы патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, актуальными являются исследования особенностей иммунных нарушений при этой патологии и выбор оптимальной иммунокорригирующей терапии.

Ассоциация синдрома хронической усталости с хроническими вирусными инфекциями и микроорганизмами с внутриклеточной локализацией нередко требует для лечения использования индукторов интерферона. Действительно, на фоне применения этих препаратов удавалось добиться восстановления иммунологической реактивности в пользу Th1-лимфоцитов. Препараты также были высокоэффективными в восстановлении функциональной активности естественных киллеров [13, 24].

При проведении лечения синдрома хронической усталости необходимо выбирать оптимальные препараты и продолжительность лечения, чтобы избежать других побочных эффектов интерферонотерапии – угнетения кроветворения, гемолитической анемии, лейкопении, тромбоцитопении [25]. При длительном введении больших концентраций ИФН формируются антиинтерфероновые антитела, которые нейтрализуют вновь вводимые препараты интерферона. Антитела к интерферону ингибируют фагоцитарную активность макрофагов [26]. Принимая участие в иммунных реакциях организма, ИФН стимулирует неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов и, кроме того, экспрессию молекул HLA в тех популяциях клеток, которые обычно не экспрессируют эти антигены. В свою очередь, это может усугубить аутоиммунный ответ организма. Введение больших доз рекомбинантного интерферона может привести к развитию заболеваний щитовидной железы, аутоиммунному синдрому (ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура) [24, 26]. Применение индукторов интерферона позволяет «включить» в организме собственные системы синтеза ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и ИФН- $\gamma$ . В отличие от рекомбинантных интерферонов индукторы интерферона не обладают антигенностью, не вызывают гиперинтерферонемии, не стимулируют неспецифическую цитотоксичность, не усиливают аутоиммунный ответ организма [25, 27, 28].

В мозге ИФН синтезируется только в ответ на индукцию низкомолекулярными препаратами, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер. К таким препаратам относится лавомакс. Основным действующим веществом в препарате лавомакс является тилорон – первый из описанных пероральный эффективный низкомолекулярный

индуктор интерферона. Первые исследования тилорона на человеке (где определялись его безопасность и способность стимулировать выработку интерферона) провели авторы [25]. Последующими исследованиями обнаружен широкий спектр фармакологической активности тилорона: кроме способности индуцировать образование эндогенного интерферона и оказывать иммуномодулирующее действие, уже в 1977 г. P. Chandra et G.J. Wright выявили противоопухолевую и антивирусную активность данного соединения [24, 25]. Дальнейшие исследования определили еще более широкий спектр его активности. Несмотря на достаточно длинную историю применения, данный препарат и в наше время сохраняет свою актуальность и перспективность и поэтому, безусловно, заслуживает пристального внимания.

### **Основные фармакологические эффекты тилорона**

#### *1. Индукция ИФН*

Обнаружили и впервые описали индукцию синтеза ИФН после введения тилорона G.D. Mayer et R.F. Krueger [25] на опытах с сывороткой мышей. В последующем досконально были изучены особенности его влияния на синтез ИФН *in vivo* и *in vitro* [25, 13, 24]. Выявлено, что однократная доза тилорона вызывает образование у животных ИФН I типа, титры которого в определенных пределах пропорциональны концентрации тилорона [25]. После однократного введения тилорона ИФН определяется в сыворотке в течение 48–72 ч, в связи с чем тилорон относят к индукторам «позднего» ИФН [24]. Лавомакс также индуцирует синтез ИФН- $\gamma$  Т-лимфоцитами и НК-клетками. В культуре лимфоцитов периферической крови человека тилорон активирует синтез ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в соотношении 3:1.

Исследования, проведенные на группе здоровых добровольцев, показали, что уже через сутки после первого приема тилорона уровень ИФН в сыворотке возрастает более чем втрое, а через 3 недели – примерно в 10 раз [27].

#### *2. Другие иммуномодулирующие свойства*

Тилорон оказывает стимулирующее действие на первичный и вторичный гуморальный ответ, повышая продукцию иммуноглобулинов разных классов (M, G, A), даже после однократного введения накануне или одновременно с иммунизацией [13]. Важно, что при

иммунодепрессивных состояниях различного генеза (вызванных введением иммунодепрессантов и канцерогенов, стрессами, облучением, оперативным вмешательством, чрезмерными физическими нагрузками и т. п.) иммуномодулирующая активность тилорона (лавомакса) наиболее выражена [25, 27, 28]. При этом тилорон подавляет реакции клеточного иммунитета туберкулинового типа, то есть имеет избирательное влияние на гуморальный и клеточный иммунный ответ. Кроме того, тилорон оказывает стимулирующее действие на неспецифические иммунные реакции, в частности, повышает синтез фактора, подавляющего миграцию макрофагов, а также активирует сами макрофаги. При этом увеличивается не только их поглотительная способность, но и выработка активных форм кислорода, оказывающих бактерицидный эффект [13, 19, 27].

### 3. Противовирусная активность

Одним из основных механизмов противовирусной эффективности тилорона (лавомакса) считается способность индуцировать выработку эндогенного ИФН, поскольку во многих случаях вирусостатическое действие данного вещества коррелирует с титрами ИФН в сыворотке. Однако такая зависимость наблюдается не всегда. Уже в ранних исследованиях была обнаружена способность низких доз тилорона, не обеспечивавших появления интерферона в сыворотке, защищать мышей, зараженных ММ-вирусом [25, 28], а также его прямое инактивирующее действие в отношении вируса герпеса при местном нанесении препарата на поврежденную кожу и конъюнктиву [13, 24, 26].

### 4. Антимикробная активность

Кроме антимикробной активности, обусловленной иммуномодулирующими эффектами тилорона (лавомакса), имеются данные и о его прямых бактериостатических свойствах в отношении некоторых микроорганизмов. Так, известно, что в концентрации 100 мкг/мл тилорон предотвращает спорообразование у клеток *Bacillus subtilis*, блокируя образование полифосфорилированных нуклеотидов [27]. В экспериментах с *Salmonella typhimurium* обнаружена способность тилорона элиминировать из бактерий различные плазмиды, в том числе и плазмиды, определяющие резистентность к антимикробным препаратам [28].

В исследованиях С.В. Медтец с соавт. [26] показано, что тилорон снижал интенсивность роста *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko* в концентрациях 100 и 200 мкг/мл. В концентрации 50 мкг/мл он не влиял на рост сальмонелл, но увеличивал их чувствительность к левомицетину.

### 5. Противоопухолевые свойства

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показана способность тилорона ингибировать метастазирование и рост опухолей различного генеза (индуцированных канцерогенами, вирусами и ультрафиолетом, а также перевиваемых) [24, 25]. Во всех случаях применения тилорона было зарегистрировано повышение активности макрофагов и натуральных киллеров, которые играют ведущую роль в противоопухолевой защите организма. Противоопухолевое действие тилорона в отношении вирус-индуцированных опухолей связывают со способностью ингибировать вирусные ДНК-полимеразы [25, 28]. Увеличение средней продолжительности жизни животных с привитой асцитной карциносаркомой в 8 раз под влиянием тилорона (лавомакса) связывают с уменьшением поступления в опухолевые клетки глюкозы из-за снижения числа соответствующих переносчиков в плазматической мембране [20, 28].

### 6. Противовоспалительная активность

Противовоспалительная активность тилорона (лавомакса) проявляется независимо от стимуляции выработки ИФН [25, 27]. Он способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов за счет активации холинергического противовоспалительного каскада [28]. Кроме того, тилорон оказывает и антипиретическую активность в дозе 10 мг/кг перорально, эффективно предотвращая подъем температуры после введения пирогенов, по-видимому, за счет ингибирования синтеза простагландинов в головном мозге [28].

Таким образом, широкий спектр фармакологической активности тилорона объясняется не только множественностью эффектов ИФН, индуктором которого является препарат, но и некоторыми другими особенностями его фармакокинетики и механизмов действия.

### Применение тилорона при хламидийной инфекции

Хламидийная инфекция представляет собой разнообразную группу болезней (более 20), вызванных представителями *Chlamydiales*.

По некоторым данным, хламидиоз является вторым по распространенности заболеванием после гриппа, легко переходит в хроническую форму, которая далеко не всегда поддается современной антибактериальной терапии. Это обусловлено не только увеличением количества микроорганизмов, устойчивых к антибактериальным препаратам, но и патологическими изменениями в иммунной системе, индуцируемыми хламидиями и касающимися как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Поэтому при лечении хронического урогенитального хламидиоза так важно применение иммуномодуляторов, оказывающих действие на нейтрофильно-фагоцитарное и Т-клеточное звенья иммунитета, а также индукторов ИФН обоих типов.

В ФГУ «НИИ урологии Росздрава» под руководством акад. РАМН Н.А. Лопаткина в 2006 г. было проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности тилорона в комплексной терапии хронического урогенитального хламидиоза (в сочетании с антибактериальными препаратами) на 60 пациентах. Показано, что применение тилорона у данной категории пациентов способствует статистически достоверной на 30 % более эффективной по сравнению с только антибактериальной терапией элиминации возбудителя (*Chlamydia trachomatis*) из организма пациента. Элиминация возбудителя подтверждалась данными мазка из уретры на наличие *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР и динамикой титра специфических антител к хламидиям (IgA и IgG) в сыворотке крови. Кроме того, применение тилорона оказало достоверное положительное влияние на ключевые параметры показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета: увеличилось число В-клеток (CD20<sup>+</sup>), естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) (что говорит о нарастании неспецифической резистентности организма), хелперов-индукторов (CD4<sup>+</sup>), а также содержание цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>). На фоне терапии тилороном достоверно возрастали уровни индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ , - $\beta$  и - $\gamma$  с тенденцией к нормализации, причем их положительные изменения сохранялись спустя некоторое время после окончания приема препарата. В целом, сочетанная терапия хронического урогенитального

хламидиоза, включающая тилорон и антибактериальные препараты, приводила к более выраженному и раннему положительному клиническому эффекту, нежели монотерапия антибактериальными препаратами, являющимися препаратами выбора при данной патологии.

По данным другого открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования, проведенного в 2006 г. на базе научно-поликлинического отделения ГУ НЦ АГиП РАМН под руководством академика РАМН В.И. Кулакова на 30 пациентках, применение тилорона в составе комплексной терапии приводило к выраженному положительному клиническому эффекту и способствовало более быстрому исчезновению клинических признаков урогенитального хламидиоза, нежели стандартная терапия антибактериальными препаратами. Применение тилорона достоверно увеличивало уровень ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в крови, который сохранялся еще 23 дня после завершения лечения, что может обеспечивать защиту от возможности рецидивирования урогенитального хламидиоза. Во всех перечисленных исследованиях тилорона при данном хламидиозе препарат обладал хорошей переносимостью [13].

#### **Применение лавомакса при герпетической инфекции**

Было выявлено, что тилорон обладает выраженным противовирусным действием по отношению к вирусу простого герпеса I и II типов и хорошо переносится пациентами с герпесвирусной инфекцией. Так, в 2007 г. на базе ООО НПП «ИБС» под руководством чл.-кор. РАЕН С.А. Селькова проводилось открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности тилорона в составе базисной терапии генитального герпеса. В данное исследование было включено 60 пациентов с проявлениями хронической генитальной герпетической инфекции. Время наблюдения за пациентами составило 6 месяцев. У пациентов основной группы отмечалась отчетливая тенденция к нормализации интерферонового статуса. Индексы стимуляции ИФН- $\alpha$ /- $\beta$  и ИФН- $\gamma$  существенно отличались от аналогичного показателя больных, находившихся на монотерапии ацикловиром. Отмечалось также стимулирующее влияние тилорона на показатели окислительной способности фагоцитирующих клеток, что свидетельствовало об их

вовлечении в механизмы противогерпетической эффективности. Таким образом, сочетанная терапия ацикловиром (или его аналогами) и тилороном в период обострения герпетической инфекции существенно быстрее купировала рецидив по сравнению с монотерапией ацикловиром: снижение интенсивности рецидивов наблюдалось у 15,4 % пациентов контрольной группы и у 96,8 % пациентов опытной группы. Было показано, что комбинированная терапия с использованием тилорона является эффективным способом профилактики рецидивов заболевания, решая, таким образом, основную проблему генитальной герпетической инфекции. В процессе исследования зарегистрирована более выраженная статистически достоверная положительная клиническая эффективность комбинированной терапии с использованием тилорона, оцениваемая по уменьшению частоты и длительности рецидивов, их интенсивности (у 90,3 % пациентов основной группы по сравнению с 11,5 % пациентов контрольной группы). Авторами было сделано заключение, что использование тилорона показано и в межрецидивный период заболевания с профилактической целью при возможности контроля интерферонового статуса.

В следующем исследовании, проведенном на базе ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова в 2009 г. на 58 пациентах (мужчинах) с генитальным герпесом, среднее значение интенсивности клинических проявлений генитального герпеса у больных, получавших ацикловир и тилорон, на 10-й день терапии уменьшилось более чем в 12 раз, в то время как у больных, пролеченных только ацикловиром, – лишь в 4,5 раза. На протяжении последующих шести месяцев ни у одного больного основной группы рецидивов заболевания отмечено не было, в то время как в контрольной группе в ближайшие два месяца наблюдались рецидивы заболевания, при этом частота рецидива у некоторых пациентов достигала трех.

#### **Тилорон в терапии инфекций различной этиологии**

В исследованиях *in vivo* показана эффективность тилорона не только при хламидиозе, инфекционно-аллергических и вирусных энцефаломиелитах, но и при других различных бактериальных и грибковых инфекциях. Так, его введение защищало мышей от летальных

доз *Francisella tularensis*, повышало выживаемость при инфицировании сублетальными дозами *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium lepre* и *Salmonella enteritidis* [26]. Доказана на животных эффективность тилорона при системных микозах, вызванных дрожжевыми (*Candida albicans*) и плесневыми (*Aspergillus*) грибами [12, 25, 28]. Препарат повышал резистентность мышей к инфекции *Trypanosoma cruzi*. На модели экспериментальной хронической инфекции мышей, вызванной *Salmonella enteritidis var. Isatchenko*, была показана способность препарата снижать летальность и ускорять очищение паренхиматозных органов животных от возбудителя [12, 24].

К настоящему времени накоплен клинический опыт применения тилорона при папилломавирусной инфекции и уреоплазмозе, а также при неспецифических воспалительных заболеваниях гениталий.

Приведенные данные свидетельствуют о возможной перспективности дальнейших клинических исследований тилорона (лавомакса) при различных заболеваниях инфекционной природы, особенно при вирусных, грибковых и бактериальных инфекциях, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями [28].

Таким образом, тилорон является перспективным препаратом для использования в широкой клинической практике. Данный препарат в настоящее время имеет достаточно обширную целевую аудиторию и при этом не исчерпал возможности развития показаний. Правильное применение иммунокорректирующей терапии позволяет минимизировать побочные эффекты и добиться максимальной терапевтической эффективности.

Если не проводится адекватная иммунокорректирующая терапия на фоне рецидивирующих хронических вирусных инфекций, у больных могут развиваться различные осложнения. Повышается риск развития опухолей (особенно на фоне длительной вирусной репликации), аутоиммунной патологии. Кроме того, у таких пациентов нередко возникают соматогенно обусловленная депрессия и другие расстройства психики.

Проблема диагностики и лечения синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующей вирусной

внутриклеточной инфекцией на сегодняшний день является актуальной и требует поиска эффективных при данном синдроме лекар-

ственных средств, дополнительных клинических исследований лечебных возможностей индукторов интерферона.

### Литература

1. *Адаскевич В.Н.* Инфекции, передаваемые половым путем (руководство для врачей) / В.Н. Адаскевич. – М.: Мед. книга, 2004. – 415 с.
2. Амиксин в комплексной терапии уrogenитального хламидиоза и рецидивирующего генитального герпеса / Э.А. Баткаев, А.В. Гаврилова, А.В. Тышкевич и др. – М.: РМАПО, 2000. – 46 с.
3. *Лобзин Ю.В.* Хламидийные инфекции / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк. – СПб.: Фолиант, 2003. – 312 с.
4. *Мавров И.* Половые болезни / И. Мавров. – М.: Аст-пресс книга, 2002. – 751 с.
5. *Рюмин Д.В.* К вопросу о лечении смешанной хламидийно-мико-уреаплазменной уrogenитальной инфекции / Д.В. Рюмин, Т.А. Шашлова // Вестник последипл. мед. образования. – 2009. – № 3–4. – С. 49–50.
6. Clinical consequences of immune responses to Chlamydia in men / S. Mazzoli, F. Meacci, E. Cosco, et al. // *Inf. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 4. – P. 136–142.
7. *Прилепская В.Н.* Уреаплазменная инфекция: клиника, диагностика, лечение. Патология шейки матки / В.Н. Прилепская, О.В. Быковская // Генитальные инфекции. – 2006. – № 1. – С. 46–52.
8. Хламидийная инфекция уrogenитального тракта / А.П. Стрельников, С.В. Гольцов, Е.В. Бушин и др. – М.: Мед. книга, 2005. – 152 с.
9. Особенности диагностики мочеполового трихомониаза / И.Н. Теличко, А.М. Иванов, Н.В. Раздольская, Р.А. Раводин // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 3. – С. 17–20.
10. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В.А. Молочкова, О.Л. Иванова, В.В. Чеботарева. – М.: Медицина, 2006. – 632 с.
11. *Луцок А.Г.* Полиморфизм генов интерлейкинов при инфекциях, передаваемых половым путем, у мужчин Кемеровской области / А.Г. Луцок, А.В. Шабалдин, Г.В. Лисаченко // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 2–3. – С. 265–266.
12. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клиничко-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции / И.В. Нестерова, И.П. Балмасова, В.А. Козлов и др. // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 3–14.
13. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых / И.В. Нестерова, В.В. Малиновская, В.А. Тараканов, С.В. Ковалева // USA–UK–Moscow, Carpicorn Publishing, Inc., 2004. – 160 с.
14. *Сухих Г.Т.* Иммунитет и генитальный герпес / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков. – Н. Новгород – Москва, 1997. – 221 с.
15. *Арцимович Н.Г.* Синдром хронической усталости / Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушкина. – М.: Научный мир, 2002. – 220 с.
16. *Корнеев А.В.* Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции / А.В. Корнеев, Н.Г. Арцимович // Лечащий врач. – 1998. – № 3. – С. 25–32.
17. CFIDS Association of America. Immunologic aspects of chronic fatigue syndrome. Report on a Research Symposium convened by the CFIDS Association of America and co-sponsored by the US Centers for Disease Control and Prevention and the National Institutes of Health / T.R. Gerrity, D.A. Papanicolaou, I.D. Amsterdam, et al. // *New roimmunomodulation.* – 2004. – Vol. 11. – P. 351–357.
18. Psychosocial characteristics and immunological functions in patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome / A. Masuda, T. Munemoto, T. Yamanaka, et al. // *J. Behavioral Medicine.* – 2002. – Vol. 5. – P. 477–485.
19. Prevalence of atopy in chronic fatigue syndrome / K.L. Ferre, D.V. Cardona, G.A. Cadahia, et al. // *Allerg. Immunopathol. (Madr.).* – 2005. – Vol. 33. – P. 42–47.
20. *Gallowitsch-Puerta M.* Neuroimmune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway / M. Gallowitsch-Puerta, V.A. Pavlov // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 80 (24–25). – P. 2325–2329.



21. Prevalence of allergen – specific IE among patients with chronic fatigue syndrome / K. Kowal, R.S. Schacterele, P.H. Schur, et al. // *Allergy Asthma Proc.* – 2002. – Vol. 23. – P. 35–39.
22. Risk factor for CFS: a case control study / M. Reyes, I.G. Dobbins, A.C. Mawle, et al. // *J. Chronic Fatigue Syndr.* – 1996. – Vol. 2. – P. 17–33.
23. *Patarca R.* Cytokines and chronic fatigue syndrome / R. Patarca // *Ann N.Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 152-200.
24. Interferon-alpha-induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression / W. Cai, V.I. Khaoustov, Q. Xie, et al. // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 880.
25. Тилорон как индуктор интерферона / З.В. Ермольева, Л.Е. Корнеева, Т.И. Балезина и др. // *Антибиотики.* – 1973. – Т. 18, № 6. – С. 517–520.
26. *Медтець С.В.* Чутливість штаму *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko* до антибіотиків, інтерферону та аміксину // *Вісник Одеськ. нац. ун-ту.* – 2003. – Т. 8, Вип. 2. – С. 167–172.
27. *Кузнецова Ю.Н.* Сравнительная эффективность противорецидивной терапии женщин, страдающих генитальным герпесом, препаратами лавомакс и ацикловир / Ю.Н. Кузнецова, Н.М. Герасимова // *Материалы межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и врачей смежных специальностей «Современные проблемы дерматовенерологии. Пути совершенствования организации специализированной помощи населению».* – Екатеринбург, 2009. – С. 67–68.
28. ЛАВОМАКС в клинической практике: сб. ст. – М.: МДВ, 2007. – 176 с.

**Т.Ю. Хімич, А.В. Аркатов, Т.І. Єрмоленко**

#### **ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРІВ ЕНДОГЕННОГО ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ СИНДРОМІ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ, ЗУМОВЛЕНОЇ УРОГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Інфекції, в тому числі і урогенітальні, викликають розвиток синдрому хронічної втоми, що пов'язаний з порушенням імунних факторів. У зв'язку з цим необхідно застосовувати імуноткоригуючу терапію. Розглянуто питання про застосування індуктора ендogenous інтерферону Тилорон (Лавомаксу).

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми, урогенітальний хламідіоз, токсоплазмоз, мікоплазмоз, генітальний герпес, тилорон.

**Т.Ю. Khimich, A.V. Arkatov, T.I. Yermolenko**

#### **USING OF INDUCERS OF ENDOGENIC INTERFERON IN CHRONIC FATIGUE SYNDROME CAUSED BY UROGENITAL INFECTION**

Infections (including urogenital) cause development of chronic fatigue syndrome, which is associated with dysfunction of immune factors. In this connection we should use immunotherapy. We discussed a question about using inducers of endogenous interferon Tilorone (Lavomax).

**Key words:** chronic fatigue syndrome, urogenital chlamydiosis, toxoplasmosis, mycoplasmosis, genital herpes, Tilorone.

*Поступила 03.02.15*

УДК 616.214-073.756.8.004

*Н.О. Шушляпина, О.Г. Аврунин\**

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*Харьковский национальный университет радиоэлектроники*

## **ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФИГУРАЦИИ НОСОВЫХ ХОДОВ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Представлены характерные размеры поперечных сечений носовой полости (по данным КТ) соответствующими гидравлическими диаметрами и рассмотрен характер их изменения по длине носовых ходов при различных режимах дыхания (по данным риноманометрии). Введено понятие гидравлического диаметра, которое характеризует отношение площади сечения к его периметру. Максимумы значений гидравлического диаметра наблюдаются при щелевидной форме сечения на входе в носовую полость и при почти круглой на выходе в носоглотку (у хоан), что объясняется малыми периметрами данных сечений по сравнению со срединными, особенно выраженными в обонятельной области. Наибольшая турбулизация потока наблюдается при входе и выходе из носовых ходов, непосредственно в самой полости носа происходит уменьшение турбулентности, что связано с увеличением периметра сечений воздушного канала и соответствующим уменьшением их гидравлических диаметров.

**Ключевые слова:** гидравлический диаметр, полость носа, риноманометрия, компьютерная томография.

При принятии клинических решений необходимо руководствоваться наиболее достоверными данными эффективности методов диагностики и лечения. На сегодняшний день существует проблема обеспечения функциональной диагностики заболеваний верхних дыхательных путей количественными характеристиками, основанными на объективных дополнительных методах исследования [1–4]. При этом на первый план выходит знание физических характеристик дыхания, без которых невозможно диагностировать нарушение носового дыхания и связанное с ним нарушение обоняния [5, 6]. Поэтому на современном этапе актуальными являются задачи расширения диагностических возможностей методов исследований для получения максимально объективной информации о состоянии носовой полости и обоснование целесообразности применения численных критериев при дифференциальной диагностике дыхательно-обонятельных нарушений.

Частой причиной затруднения носового дыхания является нарушение анатомической структуры полости носа, в результате чего изменяется сопротивление воздушному потоку, и в большинстве случаев в сторону его

увеличения [2–4]. Кроме того, в различных функциональных состояниях (физическая активность, сон и т. д.) расход и связанный с ним характер движения воздуха могут принимать различные значения. Поэтому вопрос о режиме движения воздуха в различных участках носовой полости нуждается в дополнительных исследованиях.

Довольно часто клиницисты оценивают нарушения дыхательной функции только по данным риноманометрии и компьютерной томографии [3, 7, 8]. Первый метод позволяет получить усредненные значения действующих перепада давления и расхода воздуха в носовой полости. Второй метод позволяет оценить архитектуру внутриносовых структур. Однако результаты этих исследований, как правило, рассматриваются обособленно, что не позволяет на основе объединения их результатов получить действующие значения скоростей потока в каждом сечении носовой полости. Поэтому дополнение результатов анатомического картирования показателями дыхания особенно актуально при планировании функциональных ринохирургических вмешательств, которые должны быть направлены на коррекцию анатомических структур

© Н.О. Шушляпина, О.Г. Аврунин, 2015

носовой полости, создающих наибольшее сопротивление воздушному потоку [2, 8, 9]. Кроме того, следует учитывать, что проведение хирургического планирования функциональных вмешательств невозможно без точного определения аэродинамических характеристик верхних дыхательных путей с учетом их сложнейшей пространственной конфигурации. Поэтому целесообразно представить характерные размеры поперечных сечений носовой полости (по данным КТ) соответствующими гидравлическими диаметрами и рассмотреть характер их изменения по длине носовых ходов при различных режимах дыхания (по данным риноманометрии). Понятие гидравлического диаметра, характеризующее отношение площади сечения к его периметру, было введено при описании течения жидкостей и газов для представления среднего геометрического размера каналов, форма поперечного сечения которых отличается от круглой [10].

**Материал и методы.** Под наблюдением в отоларингологической клинике ХНМУ находились 11 больных в возрасте от 18 до 60 лет с обонятельными нарушениями респираторного генеза, у которых исследовали нос и придаточные пазухи с помощью конусно-лучевой КТ. Исходными данными служили наборы томографических срезов (dataset). Расчеты проводились для каждого носового канала. Пациенты с полипозным риносинуситом, а также перенесшие неоднократные оперативные вмешательства в полости носа и околоносовых пазухах, были исключены из исследования.

Пространственное разрешение томограмм составляло 0,4 мм в аксиальной плоскости при расстоянии между срезами 2 мм. При построении живых сечений использовали мультипланарные реконструкции во фронтальной проекции. Режим течения воздуха (по данным риноманометрии) определяли с помощью безразмерного числа Рейнольдса [10]

$$Re = (V \cdot d_g) / \nu, \quad (1)$$

где  $\nu$  – коэффициент кинематической вязкости воздуха, который при нормальных атмосферных условиях составляет  $1,5 \cdot 10^{-5} \text{ м}^2/\text{с}$ ;

$V$  – скорость течения воздуха в канале, которую можно определить из знания расхода воздуха (по данным риноманометрии) по формуле

$$V = Q/S, \quad (2)$$

где  $Q$  – расход воздуха через носовой канал;  $d_g$  – гидравлический диаметр, определяемый по формуле [10]

$$d_g = 4S/\Pi, \quad (3)$$

где  $S$  – площадь сечения канала;

$\Pi$  – периметр носового канала.

По числу Рейнольдса можно определить режим течения воздуха (ламинарный или турбулентный), знание которого необходимо для расчета местных аэродинамических сопротивлений в носовой полости и, соответственно, планирования оперативного вмешательства по устранению критических участков.

Для определения режима течения воздуха в полости носа выполнены мультипланарные реконструкции сечений носового канала, перпендикулярных движению воздуха, определены их площади и периметры, проведен расчет числа Рейнольдса. Выполнено сравнение величин с критическим значением (условный порог режима течения воздуха).

**Результаты и их обсуждение.** Мультипланарная реконструкция томографических данных в плоскости, перпендикулярной носовым ходам, приведена на рис. 1.



Рис 1. Мультипланарная реконструкция полости носа в плоскости, перпендикулярной носовым ходам

На следующем этапе проведена сегментация КТ-изображений воздухоносных полостей верхних дыхательных путей, основной проблемой которой является отделение воздухоносных пазух непосредственно от носовых ходов (для исключения наложения КТ-изображений решетчатого лабиринта на обонятельную зону верхнего носового хода). Результаты автоматизированной сегментации

скорректировали с помощью интерактивного удаление областей, принадлежащих придаточным пазухам носа. Далее вычисляли площади и периметры сечений носовых каналов, вычисляемых для каждой мультипланарной реконструкции.

Результаты сегментации характерных сечений носового хода (для левой стороны носа) и их периметров приведены на рис. 2 и 3. Конфигурация сечений носового канала на входе имеет щелевидно-эллиптическую форму, далее

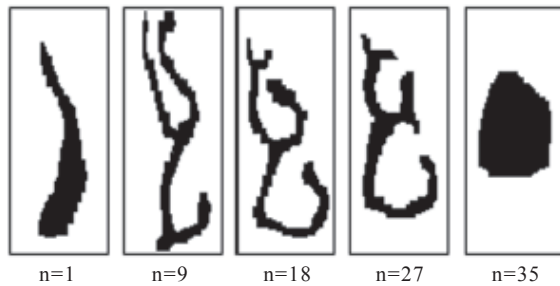


Рис. 2. Площади характерных сечений носового канала

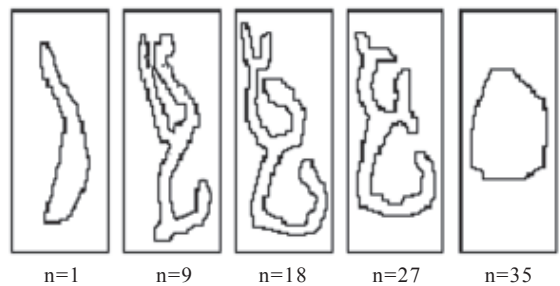


Рис. 3. Периметры характерных сечений носового канала

условно разделяется на нижний, средний и верхний носовые ходы, которые на выходе в носоглотку объединяются в широкое овальное отверстие – хоану. Данные получены по результатам обработки 35 фронтальных мультипланарных реконструкций, выполненных с шагом 2 мм (общая длина носовой полости составляет 7 мм).

Выполнен анализ полученных геометрических характеристик сечений носового хода. Площади  $S$  сечений носового канала практически монотонно возрастают от значения  $70 \text{ мм}^2$  на входе в носовой канал до максимальной – площади хоаны, составляющей более  $200 \text{ мм}^2$  (рис. 4). Исходя из уравнения неразрывности (постоянства расхода в каждом сечении) согласно формуле (2), можно сделать вывод, что скорость воздуха будет наи-

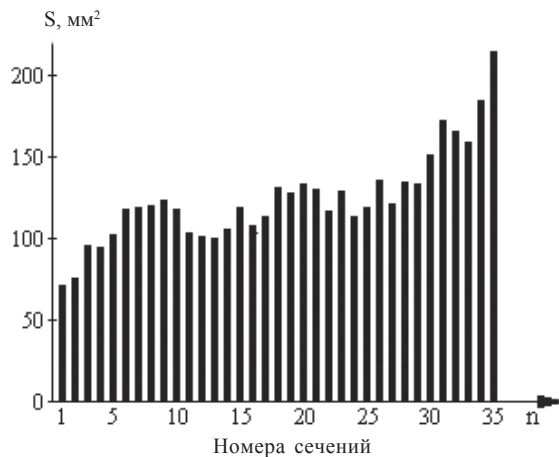


Рис. 4. Распределение площадей сечений воздушных ходов по длине носовой полости

меньшей в задних отделах носовой полости (у хоан).

На рис. 5 показано распределение периметров  $\Pi$  сечений носового канала. В соответствии с конфигурацией сечений носового канала периметр сечений имеет максимум приблизительно в середине длины канала (что свидетельствует о наиболее сложной конфигурации носовых ходов в средней части носовой полости) и снижается при приближении к хоане. Максимальное значение периметра составляет 118 мм.

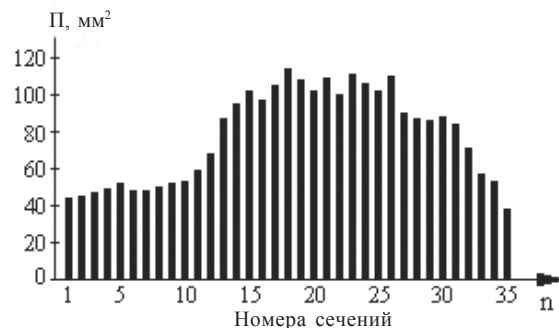


Рис. 5. Распределение периметров сечений воздушных ходов по длине носовой полости

На рис. 6 показано распределение гидравлического диаметра  $d_2$  по сечениям носового канала, рассчитанного по формуле (3). Как видно из рис. 6, на входе и выходе из носовой полости гидравлический диаметр достигает максимального значения; минимум значения гидравлического диаметра наблюдается в центральных сечениях, что связано с большой изрезанностью канала. Глобальный максимум гидравлического диаметра составляет примерно 20 мм на уровне хоаны.

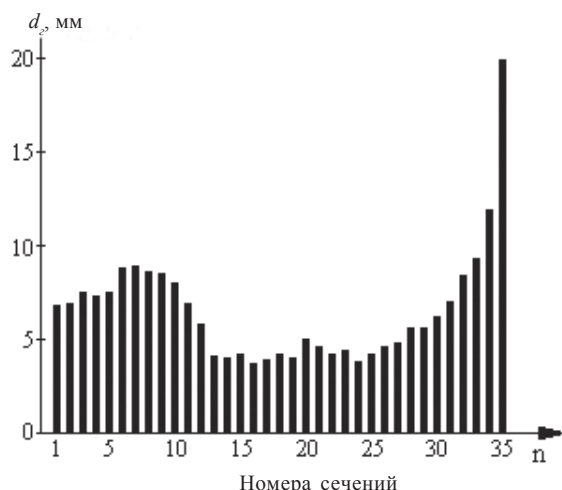


Рис. 6. Распределение гидравлических диаметров сечений воздушных ходов по длине носовой полости

С учетом формул (2) и (3) число Рейнольдса (1) можно определить как  $Re=4Q/(v \cdot \Pi)$ , то есть число Рейнольдса зависит только от расхода воздуха и периметра. Задаваясь расходом воздуха в носовом канале в диапазоне реальных значений от 0,3 до 2 л/с [2, 3] и определив предварительно периметры сечений каналов, проводим расчет чисел Рейнольдса. Графики изменения чисел Рейнольдса в зависимости от длины  $l$  носового канала при расходе воздуха 0,3 л/с – кривая 1, 1 л/с – кривая 2 и 2 л/с – кривая 3 приведены на рис. 7. Расходу 0,3 л/с соответствует режим спокойного дыхания, 1 л/с – форсированного, 2 л/с – максимально форсированного. Пунктиром обозначено критическое значение 2300 (для воды). Диапазон значений чисел Рейнольдса при этом составляет от 650 до 13500. Поток является ламинарным при  $Re < Re_{кр}$  и турбулентным – в противном случае. Критическое значение числа Рейнольдса для каналов круглого сечения составляет  $Re_{кр} = 1600-2300$  [7, 8].

То, что максимумы значений гидравлического диаметра наблюдаются при щелевидной форме сечения на входе в носовую полость и при почти круглой на выходе в носоглотку (у хоан), объясняется малыми периметрами данных сечений, по сравнению со средними, особенно выраженными в обонятельной области. При анализе изменения числа Рейнольдса по сечениям (рис. 7) можно сделать вывод, что наибольшие турбулентности возникают при входе и выходе из носо-

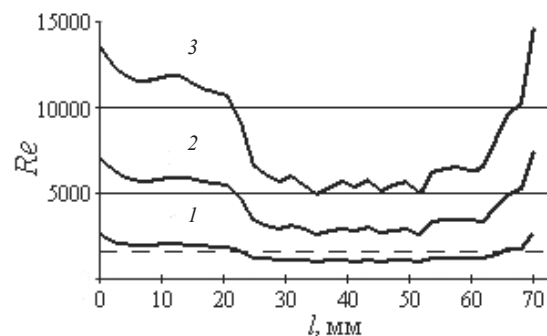


Рис. 7. График изменения чисел Рейнольдса в зависимости от длины  $l$  носового канала при расходе воздуха 0,3 (1), 1 (2) 2 (3) л/с

вых ходов. В области входа в полость носа и в области хоан режим движения воздуха турбулентный, а собственно в полости носа и особенно в обонятельной области – ламинарный. При спокойном дыхании режим течения воздуха в верхних дыхательных путях можно считать условно-ламинарным, а при форсированном дыхании – турбулентным.

#### Выводы

Оценка аэродинамических характеристик воздушного потока показывает, что наибольшая турбулентность потока наблюдается при входе и выходе из носовых ходов, непосредственно в самой полости носа происходит уменьшение турбулентности, что связано с увеличением периметра сечений воздушного канала и соответствующим уменьшением их гидравлических диаметров. Только при спокойном дыхании режим течения воздуха в верхних дыхательных путях можно считать условно-ламинарным, а при форсированном дыхании поток исключительно турбулентный. С помощью оценки конфигурации носовых ходов можно обеспечить функциональный подход, который будет учитываться при восстановлении носовых структур и создании условий для физиологической аэродинамики. Научный и клинический материал подтверждает доказательность этого направления и создает условия для разработки методов хирургического вмешательства в дыхательно-обонятельной области, обеспечивающих физиологическое носовое сопротивление и максимальное сохранение слизистой оболочки естественным путем.

Принимая во внимание методы функциональной диагностики, хирург всегда может правильно выбрать адекватный способ ри-

нохирургического вмешательства, не нарушая основной принцип медицины: не навредить.

В перспективе следует определить зависимость нарушения обоняния от гидравличес-

кого диаметра сечений носового канала, а также выявить возможную оптимальную конфигурацию анатомических структур обонятельной области.

### Литература

1. Станкевич Н.Я. Лучевая диагностика повреждений и заболеваний околоносовых пазух / Н.Я. Станкевич // Новости лучевой диагностики. – 1998. – № 4. – С. 8–9.
2. Keyhani K. Numerical simulation of airflow in the human nasal cavity // K. Keyhani, P.W. Sherer, M.M. Mozell // J. Biomechanical Engineering. – 1995. – Vol. 117. – P. 429–441.
3. Козлов В.С. Акустическая ринометрия и передняя активная риноманометрия в исследовании носового цикла / В.С. Козлов, Л.Л. Державина, В.В. Шиленкова // Российская ринология. – 2002. – № 1. – С. 4–11.
4. Безшапочний С.Б. Ендоскопічна ендоназальна функціональна хірургія: достоїнства, недоліки, перспективи / С.Б. Безшапочний, В.В. Лобурець // Ринологія. – 2002. – № 2. – С. 3–10.
5. Digital volume tomography (DVT) measurements of the olfactory cleft and olfactory fossa / D. Savvateeva, C. Güldner, T. Murthum, et al. // Acta Otolaryngol. – 2010. – Vol. 130 (3). – P. 398–404.
6. Морозова С.В. Физиологические и клинические аспекты носового дыхания / С.В. Морозова, А.М. Митюк // Современная педиатрия. – 2013. – № 54. – С. 19–24.
7. Щурук Г.З. Можливості використання комп'ютерної томографії з об'ємною реконструкцією в діагностиці захворювань порожнини носа, навколоносових пазух і лицьового черепа // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – № 2. – С. 64–69.
8. Говорун М.И. Основные принципы оценки качества хирургического вмешательства в полости носа / М.И. Говорун, К.В. Герасимов, Ф.А. Садыхов // Журнал вушних, носовых и горловых хвороб. – 2006. – № 5. – С. 97.
9. Аврунин О.Г. Динамическая модель процесса прохождения воздуха через носовую полость / О.Г. Аврунин, Н.И. Белецкий, А.И. Березняков // Біофізичний вісник. – 2009. – № 23 (2). – С. 102–105.
10. Лойцянский Л.Г. Механика жидкости и газа / Л.Г. Лойцянский. – М.: Наука, 1970. – 904 с.

**Н.О. Шушляпіна, О.Г. Аврунін**

### ВИВЧЕННЯ КОНФІГУРАЦІЇ НОСОВИХ ХОДІВ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ

Наведено характерні розміри поперечних перетинів носової порожнини (за даними комп'ютерної томографії) відповідними гідравлічними діаметрами і розглянуто характер їх зміни за довжиною носових ходів при різних режимах дихання (за даними риноманометрії). Введено поняття гідравлічного діаметра, що характеризує відношення площі перетину до його периметра. Максимуми значень гідравлічного діаметра спостерігаються при щілоподібній формі перетину на вході в носову порожнину та при майже круглій – на виході в носоглотку (у хоан), що пояснюється малими периметрами даних перетинів у порівнянні зі середніми, які особливо виражені в нюховій ділянці. Найбільша турбулізація повітряного потоку спостерігається при вході і виході з носових ходів, безпосередньо в самій порожнині носа відбувається зменшення турбулентності, що пов'язано зі збільшенням периметра перетинів повітряного каналу та відповідним зменшенням їх гідравлічних діаметрів.

**Ключові слова:** гідравлічний діаметр, носова порожнина, риноманометрія, комп'ютерна томографія.

**N.O. Shuslyapina, O.G. Avrunin**

### STUDY OF NASAL AIRWAYS CONFIGURATION FROM COMPUTER TOMOGRAPHY DATASET

The characteristic dimensions of the cross-sections of the nasal cavity (from CT-dataset) with corresponding hydraulic diameters and consider their variation along the length of the nasal passages with different modes of breathing (according rhinomanometry) are described. Introduced the concept of hydraulic diameter, which characterizes the ratio of cross-sectional area to the perimeter. The maximum value of the hydraulic diameter is observed near the slot-shaped cross-section at the entrance to the nasal cavity and nearly circular – at the nasopharynx (near choanal holes) due to the small perimeters of these sections compared with median sections, especially in the olfactory region of nasal cavity. Evaluation of the aerodynamic characteristics of air flow shows that the largest flow turbulence observed at the inlet and outlet of the nasal passages, directly in the nasal cavity is showed a reduction of turbulence, which is associated with an increase in the perimeter of the cross sections of the air channel and a corresponding decrease of their hydraulic diameters.

**Key words:** hydraulic diameter, nasal cavity, rhinomanometry, computer tomography.

Поступила 25.11.14

## ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.23/24-007.17-053.37-07:616.152-074.5

*О.Л. Логвінова**Харківський національний медичний університет***ОСОБЛИВОСТІ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО, ЕЛЕКТРОЛІТНОГО СТАНІВ КРОВІ ТА ГАЗООБМІНУ ДІТЕЙ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ**

Обстежено 620 недоношених дітей у віці від 1 до 36 місяців: 491 дитина з діагнозом бронхолегенева дисплазія (БЛД) та 129, які мали респіраторні розлади, але не сформували БЛД. Характерною особливістю газообміну дітей з БЛД були низька  $SpO_2$  (KW (n=620) = 105,26; ранг – 10,04;  $p = 0,0001$ ) та  $PaO_2$  (KW (n=96) = 10,85; ранг – 3,29;  $p = 0,001$ ), що відображало порушення оксигенації крові у легенях. Доведена кореляція  $SpO_2$  ( $r = -0,432$ ;  $p < 0,05$ ) та  $PaO_2$  ( $r = -0,563$ ;  $p < 0,05$ ) із наявністю постійного ціанозу у спокої. Ціаноз носогубного трикутника та периферичний ціаноз під час неспокою не корелювали із  $SpO_2$  та  $PaO_2$ . Доказана відсутність маркерної сили для БЛД  $PetCO_2$  у повітрі, що видихалося, проте підвищений  $PaCO_2$  був характерною ознакою БЛД (KW (n=96) = 4,04; ранг – 4,04;  $p = 0,044$ ). Для дітей, хворих на БЛД, не були характерні порушення кислотно-лужного стану крові, незважаючи на зміни респіраторного компонента регуляції дихання ( $PaCO_2$ ), що свідчило про компенсацію респіраторної частини регуляції кислотно-лужного стану метаболічним компонентом. Прогностичними маркерами несприятливого прогнозу БЛД вважаємо  $SpO_2$ ,  $PaO_2$ , вентиляційно-перфузійні співвідношення  $CO_2$  та рівень  $K^+$  крові у хворих.

**Ключові слова:** бронхолегенева дисплазія, кислотно-лужний стан крові, електролітний стан крові, газообмін.

Тяжкість бронхолегеневої дисплазії (БЛД) визначається киснезалежністю хворого [1, 2]. Хворі на тяжку і середньотяжку БЛД не здатні в постнеонатальному періоді до ефективної дифузії газів при  $FiO_2$  21% [2, 3]. У цієї категорії дітей можливий розвиток хронічної гіпоксії органів і тканин, яка звичайно веде до активації фосфофруктокінази, збільшення пропускної здатності анаеробного гліколізу, накопиченню молочної та піровіноградної кислот [1, 3]. Типовою реакцією тучних клітин і тромбоцитів на розвиток гіпоксії й ацидозу вважається їх дегрануляція з надлишковим викидом прозапальних медіаторів, підвищення проникності біологічних мембран з активацією процесів вільнорадикального окиснення. В результаті гіпоксії виникає дезорганізація цитоплазматичних, лізосомальних, мітохондріальних мембран. У відповідь на дезорганізацію звичайно надлишково активуються цитокіни регенерації, які здатні підтримати хронічне запалення та трансформації у фіброз, а саме трансформу-

ючий ростовий фактор (TGF- $\beta$ 1) та судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) [4–7]. Отже, гіпоксія та ацидоз є не тільки індикаторами тяжкості захворювання, а й чинниками несприятливого прогнозу БЛД. Проте вплив параметрів кислотно-лужного стану крові на ремоделювання бронхів і легеневої тканини та відносна вага гіпоксії й ацидозу в прогнозі БЛД досі чітко не визначені.

Мета дослідження – удосконалення діагностики прогнозу БЛД шляхом визначення маркерної ролі кислотно-лужного, електролітного станів крові та газообміну дітей з БЛД.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводилося на кафедрі педіатрії № 1 та неонатології ХНМУ в Обласному центрі діагностики та лікування БЛД у дітей Харківської обласної дитячої лікарні. Для моніторингу відсоткового вмісту оксигемоглобіну в артеріальній крові була використана пульсоксиметрія – неінвазивний метод, що відповідає вимогам забезпечення повної безпеки обстеження, його

© О.Л. Логвінова, 2015

комфортності, оперативності при збереженні високої достовірності результатів вимірювань. Пульсоксиметрію проводили дітям з БЛД в періоді ремісії захворювання. Пацієнтам групи порівняння дослідження проводилось за відсутності захворювання. У хворих на БЛД легкого ступеня тяжкості та обстежених групи порівняння пульсоксиметрія проводилась у спокої при  $\text{FiO}_2$  21 %. У дітей з тяжким і середньотяжким ступенями тяжкості БЛД сатурація гемоглобіну артеріальної крові киснем вимірювалась протягом 5 хв після переведу на дихання кімнатним повітрям. Аналізувались середній показник із декількох вимірювань. При падінні  $\text{SpO}_2$  нижче 88 % дитина з БЛД отримувала респіраторну підтримку достроково. Проведено 620 щорічних вимірювань  $\text{SpO}_2$  у пацієнтів віком від 1 до 36 місяців: [491 (79,1±1,63) %] пацієнт основної групи та 129 [(20,8±1,63) %] – групи порівняння. Вміст вуглекислого газу в повітрі, що видихалося, вимірювали методом капнометрії. Показники пульсоксиметрії та капнометрії були порівнянні із результатами дослідження парціального тиску кисню та вуглекислого газу в альвеолярній крові. У зв'язку із дотриманням вимог і норм, типових положень з питань етики МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, у відповідності до принципів нормативних документів і законів України щодо мінімальних психологічних втрат з боку пацієнтів дослідження парціального тиску газів у повітрі, що видихалося, кислотно-лужного стану альвеолярної крові, електролітів, рівні  $\text{TGF-}\beta 1$  і судинного ендотеліального фактора росту венозної крові досліджувались у вибірці пацієнтів із генеральної сукупності, в яку входили 96 обстежених. Серед них 85 [(88,4±3,3) %] дітей основної групи та 11 [(11,6±3,3) %] – групи порівняння. З використанням критерію Пірсона доведена відсутність різниці в розподілі вибірки при порівнянні з генеральною сукупністю ( $\chi^2 = 4,04$ ;  $p = 0,044$ ). У вибірку не включені діти з повторними вимірюваннями. Структура вибірки відповідала генеральній сукупності за формою ( $\chi^2 = 3,64$ ;  $p = 0,034$ ) і тяжкістю БЛД ( $\chi^2 = 3,9$ ;  $p = 0,039$ ). Так, доведена повна відповідність вибірки генеральній сукупності. Порівняння між основною групою та групою порівняння проводилось за допомогою методів обліку незалежних змінних. Отримані дані статистично обробили.

**Результати та їх обговорення.** У дітей основної групи  $\text{SpO}_2$  складала (93,23±0,2) %, що було нижче, ніж у дітей групи порівняння [(95,48±0,7) %;  $p=0,01$ ]. В генеральній сукупності рівень  $\text{SpO}_2$  був маркером щодо БЛД ( $KW$  ( $n=620$ ) = 105,26; ранг – 10,04;  $p = 0,0001$ ). Доведено, що  $\text{SpO}_2$  залежала від тяжкості захворювання ( $r=0,811$ ;  $p<0,05$ ). Низька  $\text{SpO}_2$  була предиктором летальності від БЛД ( $KW$  ( $n=491$ ) = 65,25; ранг – 7,9;  $p = 0,0001$ ).

Результати аналізу дихальних газів у альвеолярній крові пацієнтів основної групи і групи порівняння наведені у таблиці.

Низький парціальний тиск кисню в альвеолярній крові у дітей основної групи був характерною ознакою БЛД ( $KW$  ( $n=96$ ) = 10,85; ранг – 3,29;  $p = 0,001$ ).  $\text{PaO}_2$  залежав від тяжкості БЛД ( $KW$  ( $n=96$ ) = 26,46;  $p = 0,001$ ) і не залежав від форми БЛД ( $KW$  ( $n=96$ ) = 3,51;  $p = 0,173$ ). Низький парціальний тиск кисню в крові хворих на БЛД, ймовірно, обумовлений дифузійними розладами через стовщення альвеолокапілярної мембрани на тлі фіброзу, шунтуванням крові в легенях, що важливо для розуміння патоморфологічних процесів у респіраторній і серцево-судинній системах при БЛД.

Оскільки клінічною ознакою низького парціального тиску кисню в крові був ціаноз, нами проведений кореляційний аналіз ціанозу із параметрами вмісту  $\text{O}_2$  в артеріальній крові, що виміряні за допомогою пульсоксиметрії та аналізу газообміну в артеріальній крові. Доведена кореляція  $\text{SpO}_2$  та  $\text{PaO}_2$  із наявністю постійного ціанозу у спокої ( $r=-,432$ ;  $r=-,563$ ;  $p<0,05$ ). Водночас ціаноз носогубного трикутника та периферичний ціаноз під час неспокою не корелювали із  $\text{SpO}_2$  ( $r=0,02$ ;  $r=-,247$ ;  $p>0,05$ ).  $\text{PaO}_2$  не залежав від присутності ціанозу носогубного трикутника ( $r=-0,096$ ;  $p>0,05$ ). Це могло бути зумовлено наявністю у хворих тих стадій гіпоксії, коли зір не фіксував ціаноз (суб'єктивністю оцінки ціанозу), або викликано дисрегуляцією мікросудин шкіри (периферична вазоконстрикція), що притаманна дітям, які народжені недоношеними. Невідповідність рівня  $\text{SpO}_2$  ураженості периферичного ціанозу у дітей з БЛД дозволяє думати про можливість порушень мікроциркуляції у цієї категорії пацієнтів. Так, отримані дані підтверджують необхідність дослідження серцево-судинної системи в усіх пацієнтів із БЛД,



*Дані газообміну, кислотно-лужного та електролітного стану крові у дітей з БЛД (основна група) та пацієнтів, які народжені недоношеними, мали дихальні розлади в ранньому неонатальному періоді, але не сформували БЛД (група порівняння)*

Показник	Me [Lq; Uq]	
	основна група (n=85)	група порівняння (n=11)
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	34 [24; 40]	45 [40; 48]
PaCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	42 [35,1; 53,7]	34,5 [33,5; 37,3]
pH, Од.	7,38 [7,31; 7,42]	7,4 [38; 42]
BE, ммоль/л	-2,1 [-3,6; -0,7]	-1,1 [-1,65; +0,25]
Ht, %	35 [29; 40]	40 [29; 40]
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	132,4 [122,1; 135]	132 [132; 133]
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,2 [3,9; 5,3]	4 [3,8; 4]
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	101 [98,1; 112]	100 [99; 106]
Ca <sup>++</sup> , ммоль/л	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [0,93; 1,04]
Mg <sup>++</sup> , ммоль/л	1,08 [0,96; 1,25]	1,25 [1,0; 1,4]
P <sup>+</sup> , ммоль/л	1,06 [1,0; 1,2]	1,02 [0,95; 1,15]

*Примітка.* Me [Lq; Uq] – медіана та квартилі; рахували в межах однієї групи.

які мають ціаноз шкіри, виявлений при огляді, та зниження SpO<sub>2</sub> і PaO<sub>2</sub>.

Вміст вуглекислого газу у повітрі що видихали діти основної групи (n=85), складав 38 [30,4; 49,4] мм рт. ст. У пацієнтів групи порівняння (n=11) PetCO<sub>2</sub> дорівнював 38 [38; 39] мм рт. ст. В ході аналізу доведена відсутність маркерної сили парціального тиску вуглекислого газу в повітрі, що видихалося, для БЛД (KW (n=96) = 1,36; p = 0,253). Середній рівень PetCO<sub>2</sub> в обох групах входив у межу нормативних показників (36–43 мм рт. ст.). Високий парціальний тиск вуглекислого газу в альвеолярній крові був маркером БЛД (KW (n=96) = 4,04; ранг – 4,04; p = 0,044), проте з меншою ранговою вагою, ніж низький PaO<sub>2</sub>. Різниця PaCO<sub>2</sub> з PetCO<sub>2</sub> у дітей основної групи складала 0,2 [-1,1; 1,1], у дітей групи порівняння – -3,5 [-4,0; -1,5], що в обох групах не перевищувало 5 мм рт. ст. і дозволяло припустити адекватні вентиляційно-перфузійні співвідношення. Проте звертає на себе увагу значна різниця в квартильних значеннях основної групи та значна дисперсія показників D [239], що свідчило про різномірність показників відношення PaCO<sub>2</sub> до PetCO<sub>2</sub> у хворих на БЛД. У дітей основної групи вентиляційно-перфузійне співвідношення CO<sub>2</sub> було достовірно більше 0,8 (KW (n=96) = 8,27; ранг – 2,1;

p = 0,044). Найімовірніше даний феномен обумовлений збільшеним альвеолярним мертвим простором і можливим шунтуванням крові за рахунок перерозподілу вентиляції й скидом частини венозної крові під час підвищення тиску в легеневій артерії у хворих на БЛД. Різниця між альвеолярно-перфузійним співвідношенням CO<sub>2</sub> у дітей з різними формами БЛД не виявлено (KW (n=96) = 3,34; p = 0,067). Проте збільшення вентиляційно-перфузійного співвідношення CO<sub>2</sub> корелювало із тяжкістю БЛД (KW (n=96) = 7,95; p = 0,01) та було предиктором летальності хворих (KW (n=96) = 9,1; p = 0,027). Результати pH артеріальної крові не відрізнялися в основній групі та групі порівняння (KW (n=96) = 0,0144; ранг – 0,38; p = 0,78). Показник BE в обох групах був у межах норми (від -3 до +2,5) і не був характерною ознакою БЛД (KW (n=96) = 1,1; ранг – 1,0; p = 0,029).

У обстежених водно-електролітний стан крові оцінювався за визначенням гематокри-ту та електролітів крові (таблиця). Розподіл показників водно-електролітного стану венозної крові за ступенем маркерної значущості щодо БЛД за результатами дисперсійного аналізу за Краскелом-Уоллісом представлений на рисунку.

Відносно високий рівень K<sup>+</sup> був характерною ознакою БЛД (KW (n=96) = 6,6; ранг – 2,57;

Cl <sup>-</sup> - KW (n=96) = 0,01; ранг - 0,04; p = 0,96
Mg <sup>++</sup> - KW (n=96) = 0,01; ранг - 0,04; p = 0,96
P <sup>-</sup> - KW (n=96) = 0,01; ранг - 0,04; p = 0,96
Na <sup>+</sup> - KW (n=96) = 0,153; ранг - 0,004; p = 0,99
Ca <sup>++</sup> - KW (n=96) = 2,1; ранг - 1,44; p = 0,15
Ht - KW (n=96) = 2,9; ранг - 1,7; p = 0,96
R <sup>+</sup> - KW (n=96) = 6,6; ранг - 2,57; p = 0,96

Розподіл показників водно-електролітного стану крові за ступенем значущості щодо бронхолегеневої дисплазії за результатами дисперсійного аналізу

p = 0,01), що ми пояснюємо перерозподілом калію між внутрішньо- та позаклітинними секторами, на тлі гіпоксії. Це доведено кореляцією рівня K<sup>+</sup> крові з PaO<sub>2</sub> (r=0,315; p<0,05). Рівень калію у крові також залежав від тяжкості БЛД (r=0,443; p<0,05).

#### Висновки

1. Характерною особливістю газообміну у дітей з бронхолегеневою дисплазією були низький відсотковий вміст оксигемоглобіну і парціальний тиск кисню в артеріальній крові, що відображало порушення оксигенації крові в легенях.

2. Доведена кореляція SpO<sub>2</sub> та PaO<sub>2</sub> із наявністю постійного ціанозу у спокої. Поряд з цим, у пацієнтів з бронхолегеневою дисплазією ціаноз носогубного трикутника та периферичний ціаноз під час неспокою не корелювали із SpO<sub>2</sub>,

PaO<sub>2</sub>, що, на нашу думку, було обумовлено дисрегуляцією мікросудин шкіри. Дисонанс показників SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> та ціанозу припускає і ймовірність порушень мікроциркуляції у хворих на бронхолегеневу дисплазію.

3. Парціальний тиск вуглекислого газу у повітрі, що видихалося, не був маркером для бронхолегеневої дисплазії. Проте підвищений парціальний тиск вуглекислого газу в альвелярній крові був характерною ознакою бронхолегеневої дисплазії, що, можливо, обумовлено більшою чутливістю вимірювання парціального тиску вуглекислого газу в крові, ніж у повітрі, що видихалося хворими на бронхолегеневу дисплазію.

4. Для дітей, хворих на бронхолегеневу дисплазію, не були характерні порушення кислотно-лужного стану крові, незважаючи на зміни респіраторного компонента регуляції дихання (PaCO<sub>2</sub>), що свідчило про компенсацію респіраторної частини регуляції кислотно-лужного стану метаболічним компонентом.

5. Серед водно-електролітних показників маркерним було збільшення калію крові, що ми розцінюємо як перерозподіл калію між внутрішньо- та позаклітинними секторами, на тлі гіпоксії.

6. Щодо прогнозу бронхолегеневої дисплазії, важливими є параметри відсоткового вмісту оксигемоглобіну, парціальний тиск кисню в артеріальній крові, вентиляційно-перфузійні співвідношення CO<sub>2</sub> та рівень калію крові.

#### Література

1. Eber E. Paediatric respiratory medicine / E. Eber, F. Midulla. – Hermes, 2013. – 710 p.
2. Jobe A.H. Bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – № 163. – P. 1723–1729.
3. Овсяников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль / Д.Ю. Овсяников // Педиатрия. – 2011. – Т 90, № 1. – С. 141–149.
4. Hayes D.J. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care / D.J. Hayes, Jr.J.T. Meadows, B.S. Murphy, et al. / Prim. Care Respir. J. – 2013. – № 20. – P. 128–133.
5. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 548 с.
6. Wright C.J. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? / C.J. Wright, H. Kirpalani // Pediatrics. – 2011. – № 128. – P. 111–126.
7. Wigglesworth J.S. Experimental study system on fetal lung development. Influence of the central nervous / J.S. Wigglesworth, R.M. Winston, K. Bartlett // N. Engl. J. Med. – 2007. – № 357. – P. 1190–1198.

*О.Л. Логвинова*

**ОСОБЕННОСТИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО, ЭЛЕКТРОЛИТНОГО СОСТОЯНИЙ КРОВИ И ГАЗООБМЕНА У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ**

Обследовано 620 недоношенных детей в возрасте от 1 до 36 месяцев: 491 ребенок с диагнозом бронхолегочная дисплазия (БЛД) и 129, которые имели респираторные расстройства, но не сформировали БЛД. Характерной особенностью газообмена детей с БЛД были низкая  $SpO_2$  (KW (n = 620) = 105,26; ранг – 10,04; p = 0,0001) и  $PaO_2$  (KW (n = 96) = 10,85; ранг – 3,29; p = 0,001), что отражало нарушение оксигенации крови в легких. Доказана корреляция  $SpO_2$  (r = -0,432; p < 0,05) и  $PaO_2$  (r = -0,563; p < 0,05) с наличием постоянного цианоза в покое. Цианоз носогубного треугольника и периферический цианоз при беспокойстве не коррелировали с  $SpO_2$  и  $PaO_2$ . Доказано отсутствие маркерной силы для бронхолегочной дисплазии  $PetCO_2$  в выдыхаемом воздухе, однако повышенный  $PaCO_2$  был характерным признаком БЛД (KW Н (n = 96) = 4,04; ранг – 4,04; p = 0,044). Для детей, больных БЛД, не были характерны нарушения кислотно-щелочного состояния крови, несмотря на изменения респираторного компонента регуляции дыхания ( $PaCO_2$ ), что свидетельствовало о компенсации респираторной части регуляции кислотно-щелочного состояния метаболическим компонентом. Прогностическими маркерами неблагоприятного прогноза БЛД считаем  $SpO_2$ ,  $PaO_2$ , вентилиционно-перфузионные соотношения  $CO_2$  и уровень  $K^+$  крови у больных.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, кислотно-щелочное состояние крови, электролитный баланс крови, газообмен.

*O.L. Logvinova*

**FEATURES ACID-BASE, ELECTROLYTE AND GAS EXCHANGE OF BLOOD CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA**

The 620 surveys of premature aged 1 month to 36 months: 491 of children with bronchopulmonary dysplasia premature and 129 observations, which were respiratory disorders, but did not form bronchopulmonary dysplasia. A characteristic feature of gas exchange in children with bronchopulmonary dysplasia were low  $SpO_2$  (KW (n = 620) = 105.26; rank – 10.04; p = 0.0001) and  $PaO_2$  (KW (n = 96) = 10.85; rank – 3.29; p = 0.001), reflecting a violation of blood oxygenation in the lungs. Proved correlation  $SpO_2$  (r = -0,432; p < 0,05) and  $PaO_2$  (r = -0,563; p < 0,05) with the presence of permanent cyanosis at rest. Cyanosis nasal triangle and peripheral cyanosis during anxiety did not correlate with  $SpO_2$  and  $PaO_2$ . Proved lack of strength marker for bronchopulmonary dysplasia  $PetCO_2$  in the air, but increased  $PaCO_2$  was a characteristic feature of BPD (KW (n = 96) = 4.04; rank – 4.04; p = 0.044). For children with BPD were characterized by violations of the acid-base balance of blood, despite the changes in the respiratory component of the regulation of respiration ( $PaSO_2$ ), indicating a compensation of respiratory regulation of acid-base balance metabolic component. Prognostic marker of unfavorable prognosis BPD were  $SpO_2$ ,  $PaO_2$ , the ventilation-perfusion ratio  $CO_2$  and level of  $K^+$  in the blood of patients.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, acid-base status of blood, electrolyte status of blood, gas exchange.

*Поступила 31.10.14*

УДК 616.233/.24-007.17:616.22-018.25-07-053.37

*Г.С. Сенаторова, І.В. Сорокіна, О.М. Ольховська, Є.С. Ольховський  
Харківський національний медичний університет*

## СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГОРТАНІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Вивчено морфологічний стан слизової оболонки гортані у дітей з бронхолегеневою дисплазією. Виявлені морфологічні зміни можуть сприяти швидкому проникненню патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів і призводити до частих гострих запалень не тільки в носоглотці, але й у нижче розташованих відділах бронхолегеневої системи. Аномалії слизової оболонки гортані можуть бути предиктором подальшого формування склеротичних змін.

**Ключові слова:** слизова гортані, морфологія, бронхолегенева дисплазія, діти.

Запальні захворювання верхніх дихальних шляхів є однією з найпоширеніших патологій у дітей [1, 2]. Важливу роль у розвитку, перебігу і виходах захворювань органів верхніх дихальних шляхів відіграють погіршення екологічної ситуації і спадкові чинники. Нерідко за рецидивуючою інфекцією дихальних шляхів, повторними бронхітами та/або пневмоніями, хронічними неспецифічними захворюваннями легень маскуються вроджені і спадкові захворювання органів дихання, які можуть становити до 4,6 % [3, 4]. Завдяки удосконаленню надання медичної допомоги недоношеним новонародженим, зростає кількість дітей з низькою масою тіла, що народжуються живими, а отже, збільшується частота бронхолегеневої патології, до якої відноситься бронхолегенева дисплазія (БЛД) [5, 6]. БЛД є хронічним захворюванням легенів, найбільш характерним для глибоко недоношених новонароджених дітей, які перебувають на штучній вентиляції легенів. Виявлено гестаційну залежність розвитку цієї патології. БЛД розвивалася у 4 % новонароджених з гестаційним віком понад 30 тижнів, у 38 % – 28–30 тижнів, у всіх новонароджених з гестаційним віком менше 28 тижнів вагітності. Неадекватна терапія таких недоношених може також в подальшому сприяти формуванню хронічної патології з боку верхніх дихальних шляхів, впливати на соціальну адаптацію цих дітей [7].

Причиною розвитку патології верхніх дихальних шляхів і чинником, що сприяє затяжному і тяжкому перебігу запального процесу,

можуть бути мікроструктурні зміни війок, що поєднуються з недостатністю синтезу в них АТФ, патоморфологічні зміни слизової верхніх дихальних шляхів з формуванням локального імунодефіцитного стану. Такі зміни можуть призводити до тяжких порушень очищувальної функції всього респіраторного тракту, включаючи верхні дихальні шляхи, а також порожнину середнього вуха, слухову трубу і додаткові пазухи носа. Верхні відділи дихальних шляхів є першим захисним бар'єром, несуть особливо високе мікробне навантаження, тому що вони анатомічно пристосовані для осадження бактерій із вдихуваного повітря [8, 9]. Внаслідок анатомо-фізіологічних особливостей верхніх дихальних шляхів дітей раннього віку запальний процес може швидко поширюватися донизу, призводячи до розвитку бронхіту, бронхіоліту або пневмонії. Тому визначення морфологічних змін, які виникають у слизових оболонках верхніх дихальних шляхів у дітей раннього віку з БЛД, є актуальною проблемою педіатрії.

Мета роботи – вивчення морфологічних змін слизових оболонок гортані дітей з БЛД.

**Матеріал і методи.** Обстежено 43 дитини віком 1 міс – 2 роки, які знаходились на лікуванні в обласних дитячих клінічних лікарнях м. Харкова з діагнозом гострий бронхіт тяжкого ступеня. Основну групу склали 23 дитини, у яких гострий бронхіт перебігав на фоні діагностованої БЛД, середній вік –  $(14,74 \pm 3,45)$  міс. До групи контролю увійшло 20 дітей без будь-якої патології з боку дихальних шляхів

© Г.С. Сенаторова, І.В. Сорокіна, О.М. Ольховська, Є.С. Ольховський, 2015

віком ( $16,66 \pm 4,36$ ) міс. Групи були однорідні за віком і статтю ( $p \geq 0,05$ ). У всіх дітей захворювання закінчилось повним одужанням. Одночасно з проведенням загальноприйнятих методів дослідження проводили морфологічне дослідження слизової оболонки гортані.

Перед проведенням біопсії батькам дитини роз'яснювали мету проведення обстеження і отримували письмову згоду щодо її проведення. Будь-яких ускладнень після проведення маніпуляції виявлено не було. Біоптати слизової оболонки гортані після фіксації у 10%-вому нейтральному формаліні заливали в целоїдин-парафін, після спиртової проводки виготовляли зрізи товщиною 5–6 мкм. Зрізи забарвлювали гістологічними методами: гематоксилином і еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном і Малорі (Р. Лилли) [10]. Препарати досліджували за допомогою мікроскопа Olympus BX-41 (Японія). Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах прямим методом Кунса за методикою М. Vroman [11]. Колагени типували моноклональними антитілами (МКА) до колагенів III і IV типів (Novocastra Laboratories Ltd.). Оптичну щільність імунофлюоресценції колагенів і ендотелію визначали за методом Г.І. Губіної-Вакулік зі співавт. [12] за допомогою мікроскопа Axioskop 40 (ФРН) і програмного забезпечення Biostat.exe. Отримані дані статистично обробили.

**Результати та їх обговорення.** При мікроскопічному дослідженні біоптатів групи контролю слизова оболонка була представлена власною пластинкою слизової і епітелієм, розташованим на базальній мембрані. Власна пластинка слизової оболонки складалася з пухкої волокнистої сполучної тканини, у складі якої виявлялися численні еластичні і колагенові волокна. При забарвленні пікрофуксином за Ван Гізоном волокнисті структури набувають різних відтінків червоного кольору. У складі волокнистих структур при імуногістохімічному дослідженні було виявлено інтерстиціальний колаген III типу, який в нормі міститься у слизових оболонках. Показник оптичної щільності імунофлюоресценції цього колагену дорівнював ( $2,211 \pm 0,04$ ) ум. од.

Епітелій, що покриває слизову оболонку гортані, був багаторядний циліндричний війчастий з невеликою кількістю келихоподібних клітин, що є фізіологічною нормою [13] (рис. 1).

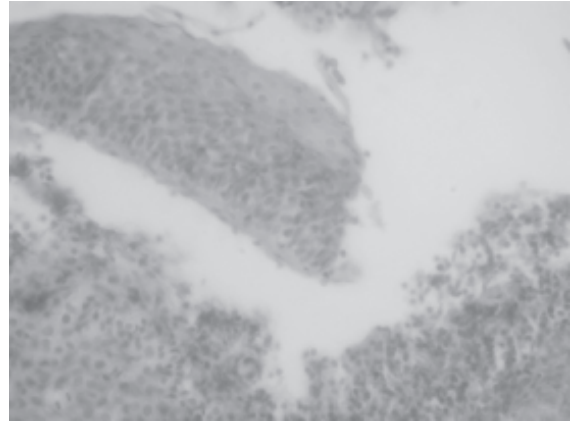


Рис. 1. Багаторядний циліндричний війчастий епітелій з невеликою кількістю келихоподібних клітин в слизовій гортані.

Спостереження групи контролю. Забарвлення гематоксилином і еозином,  $\times 400$

Келихоподібні клітини мали слабо еозинофільну цитоплазму, ядро помірно базофільне, сплюснене, розташоване у вузькій частині клітини. Війчасті епітеліоцити мали війки, які становлять цитоплазматичні вирости висотою близько 3–5 мкм. Як відомо, келихоподібні клітини є одноклітинними слизовими залозами, які помірно звожують в нормі вільну поверхню епітелію. Епітелій розташований на тонкій базальній мембрані, яка містить колаген IV типу. Показник оптичної щільності імунофлюоресценції цього колагену дорівнює ( $0,153 \pm 0,016$ ) ум. од. Відомо, що колаген IV типу є основним компонентом епітеліальних і судинних базальних мембран в нормі. Саме завдяки колагену IV типу базальні мембрани характеризуються механічною стабільністю та є нерозчинними [14].

В біоптатах слизової оболонки хворих з БЛД виявлено як власну пластинку слизової, так і епітеліальний покрив, розташований на базальній мембрані. При гістологічному дослідженні не виявлялися суттєві особливості у власній пластинці слизової оболонки. Як і в контрольній групі, вона складалася з пухкої волокнистої сполучної тканини, містила численні еластичні і колагенові волокна. Забарвлення препаратів пікрофуксином за Ван Гізоном виявило в волокнистих структурах різні відтінки червоного кольору. Імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами до колагену III типу виявило достовірне збільшення показника оптичної щільності імунофлюоресценції препаратів до ( $0,367 \pm 0,03$ ) ум. од.

( $p < 0,05$ ), що свідчило про підвищений вміст цього колагену в волокнистому компоненті слизової оболонки.

Багаторядний циліндричний війчастий епітелій, що покриває слизову оболонку, містив поодинокі келихоподібні клітини. Ізольовано відзначалося стоншення епітеліального шару і навіть його десквамація (рис. 2). Епітеліальна базальна мембрана була місцями потов-

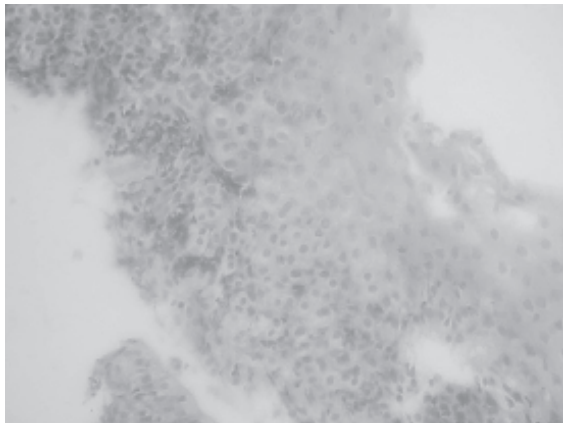


Рис. 2. Зони альтерації в епітеліальному шарі слизової гортані хворих з бронхолегеневою дисплазією. Забарвлення гематоксиліном і еозином,  $\times 400$

шена. При імуногістохімічному дослідженні в її складі виявлено підвищене накопичення колагену IV типу: показник оптичної щільності імунофлюоресценції препаратів становив ( $0,367 \pm 0,03$ ) ум. од. ( $p < 0,05$ ).

Такі зміни можуть призводити до порушення метаболічних процесів в епітеліоцитах, бути передумовою розвитку локального імунодефіцитного стану, проявлятися десквамацією епітеліоцитів.

### Висновки

При БЛД у слизовій оболонці гортані формуються глибокі морфологічні зміни, які проявляються в посиленому утворенні колагену, як інтерстиціального III типу, так і колагену базальних мембран IV типу, що може надалі проявитися виразними склеротичними змінами.

Ізольоване стоншення епітеліального шару, ознаки десквамації багаторядного циліндричного війчастого епітелію, що покриває слизову оболонку гортані хворих з БЛД, створюють умови для швидкої пенетрації патогенних і умовно-патогенних збудників. Визначені особливості морфологічного стану гортані дітей з БЛД можуть сприяти частим загостренням запальних процесів не тільки в носоглотці, але й нижче розташованих відділах бронхолегеневої системи, що треба враховувати при диспансерному спостереженні за такими дітьми.

Проведене дослідження є поштовхом для проведення більш глибоких імуногістохімічних досліджень, зокрема, визначення якісного складу імунних клітин, які локалізуються в слизовій оболонці. Виявлення IgG, IgM, IgE в складі імунних комплексів дозволять розкрити морфогенетичні механізми ушкодження слизової оболонки гортані у дітей з БЛД.

### Література

1. *Зубков М.Н.* Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей / М.Н. Зубков // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 123–131.
2. *Учайкин В.Ф.* Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики / В.Ф. Учайкин // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 127–132.
3. *Вельтищев Ю.Е.* Врожденные и наследственные заболевания легких у детей / Ю.Е. Вельтищев, С.Ю. Каганов, В.М. Таля. – М.: Медицина, 1986. – 303 с.
4. *Муковисцидоз. Руководство по педиатрии / Н.И. Капранов А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Г.Р. Шиляева.* – М.: Династия, 2007. – С. 194–205.
5. *Агашков В.С.* Бронхолегеневая дисплазия у новорожденных / В.С. Агашков // Проблемы súčasної науки та освіти. – 2010. – № 4. – С. 83–86.
6. *Охотникова Е.Н.* Бронхолегочная дисплазия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей / Е.Н. Охотникова, О.В. Шариадзе // Здоровье ребенка. – 2009. – № 5 (20). – С. 127–135.
7. *Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова, Г.Р. Муратова и др.* // Современная педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 105–112.

8. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов / Н.А. Геппе, И.В. Озерская, У.С. Малявина, Г. Чокроборти // Доктор. Ру. – 2012. – № 9 (77). – С. 9–14.
9. Brandtzaeg P. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa / P. Brandtzaeg, F.L. Jahnsen, I.N. Farstad // Folia Otorhinolaryng et Pathol Respiratoriae. – 1998. – Vol. 4, № 1–2. – P. 74–83.
10. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: Мир. – 1969. – 645 с.
11. Brosman M. Immunofluorescence staining of formal-paraffin material / M. Brosman // Čs. Patol. – 1979. – Vol. 15, № 4. – P. 215–220.
12. Пат. 46489 Україна МПК G 01N 33/00. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Губіна-Вакулик Г.І., Сорокіна І.В., Марковський В.Д., Купріянова Л.С., Сидоренко Р.В.; власник ХНМУ. – u №200906730; заявл. 26.06.2009; опубл. 25.12.2009. Бюл. № 4.
13. Хем А. Гистология. Т. 4 / А. Хем, Д. Кормак. – М.: Мир. – 1983. – 242 с.
14. Пальцев М.А. Межклеточные взаимоотношения / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.

**А.С. Сенаторова, И.В. Сорокина, О.Н. Ольховская, Е.С. Ольховский**  
**СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГОРТАНИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**  
**С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ**

Изучено морфологическое состояние слизистой оболочки гортани у детей с бронхолегочной дисплазией. Выявленные морфологические изменения могут способствовать быстрому проникновению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и приводить к частым острым воспалениям не только в носоглотке, но и в нижерасположенных отделах бронхолегочной системы, что необходимо учитывать на этапах медицинского наблюдения. Аномалии слизистой оболочки гортани могут быть предиктором последующего формирования склеротических изменений.

**Ключевые слова:** *слизистая гортани, морфология, бронхолегочная дисплазия, дети.*

**G.S. Senatorova, I.V. Sorokina, O.M. Olkhovska, E.S. Olkhovskiy**  
**STATE OF LARYNX MUCOSA IN EARLY AGED CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA**

The morphological state of the larynx mucous membrane of children with bronchopulmonary dysplasia was determined. Revealed morphological changes create the conditions for rapid penetration of pathogenic and opportunistic pathogens and may contribute to frequent acute inflammation not only in the nasopharynx but lower bronchopulmonary system that should be considered on medical observation. Abnormalities of larynx mucus membrane may be a predictor of later formation of sclerotic changes.

**Key words:** *larynx mucosa, morphology, bronchopulmonary dysplasia, children.*

*Поступила 12.12.14*

УДК 616.248-053.2/.5:616-022.8

*В.Г. Чернуский*

*Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина*

## **РОЛЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Неудовлетворенность результатами протоколов GINA (2009, 2011) по лечению бронхиальной астмы у детей, недостаточная эффективность предлагаемых в них терапевтических программ определяют необходимость дальнейших исследований патогенетических механизмов заболевания, в частности аллергических и псевдоаллергических реакций и их сочетания, у данного контингента детей. В статье изложены наиболее частые причины и механизмы развития аллергических и псевдоаллергических реакций у детей, больных бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** *бронхиальная астма, аллергия, псевдоаллергия, дети, иммунодефицит.*

Согласно современным представлениям, бронхиальную астму (БА) у детей рассматривают как самостоятельную нозологическую форму, в основе которой лежит хроническое аллергическое воспаление в бронхолегочной системе, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией и гиперреактивностью бронхов. Основным механизмом развития данного заболевания – аллергический [1–4]. Именно на его коррекцию направлены современные протоколы лечения. Однако, несмотря на все достижения современной аллергологии, полный контроль над симптомами БА у детей, согласно современным исследованиям (Global Burden of Asthma Report (GBAR)), не превышает 5 %. Поэтому, наряду с изучением основного механизма развития БА, внимание исследователей стали привлекать и псевдоаллергические механизмы и их сочетание у данного контингента больных, что дает возможность разработать новые подходы к диагностике и лечению БА у детей.

Аллергические реакции гиперчувствительности подразделяются на два типа – немедленного и замедленного, а замедленного – на атопические, цитотоксические и иммунокомплексные [5–7].

Аллергические механизмы по своей природе являются не аллергическими, а вполне естественными реакциями, ежедневно происходящими в организме здоровых детей и играющими чрезвычайно важную роль в осу-

© В.Г. Чернуский, 2015

ществлении противовирусного, противомикробного иммунитета и модернизации антигенного гомеостаза, и только в отдельных случаях при развитии вторичного иммунодефицитного состояния по неспецифическому, гуморальному или клеточному звену иммунитета, которые часто имеют место у детей, больных БА, аллергическая реакция может реализоваться патологически через иммунологические, патохимические и патофизиологические механизмы, сопровождающиеся повреждением клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы [8–10].

В организме ребенка существуют защитные механизмы против чужеродных агентов. На слизистых оболочках здорового ребенка функционирует несколько защитных барьеров [3], предотвращающих проникновение разнообразных антигенов во внутреннюю среду организма:

- в полости кишечника – это пищеварительные ферменты, соляная кислота и другие энзимы (в частности лизоцим), нормальная микрофлора участвующая в расщеплении поступающих извне макромолекул, вследствие чего последние утрачивают антигенные свойства и не могут быть провокаторами аллергических реакций;

- на поверхности эпителия слизистых оболочек – это секреторные иммуноглобулины класса А (sIgA). Они нейтрализуют разнообразные антигены, которые по каким-либо причинам не подверглись энзимному расщепле-



нию в просвете кишечника. Образовавшиеся иммунные комплексы в дальнейшем удаляются из организма благодаря слушиванию эпителия слизистых оболочек и перистальтическим движениям кишечника;

- в самой слизистой оболочке находится третий барьер, образованный дендритными клетками, которые, переплетаясь своими длинными отростками, формируют своеобразную сетку, улавливающую антигены, которые не были нейтрализованы sIgA на поверхности слизистой оболочки. Дендритные клетки захватывают антигены, проникшие вглубь стенки, и переваривают их, расщепляя на множество мелких фрагментов, выделяя при этом один или несколько так называемых иммуногенных пептидов, которые впоследствии могут презентовать Т-хелперам для начала иммунной реакции;

- в подслизистом слое находится последний (четвертый) защитный барьер, состоящий из иммуноглобулинов класса E (IgE) и тучных клеток. Указанные антитела распознают проникшие антигены и обеспечивают дегрануляцию тучных клеток, что приводит к развитию выраженной экссудации и выделению антигенов в полость кишечника. Реакции с участием IgE являются экстренными и происходят только при повышенном уровне неполных антигенов и неадекватного ответа организма на них, что и имеет место у детей, больных БА [3, 7, 9].

У детей, больных БА, такие аллергические реакции становятся скорее закономерностью, чем исключением из правил, поскольку у них и их элиминации из организма степень выраженности зависит от усугубляющегося иммунодефицита различных звеньев иммунитета [4, 6].

#### **Механизмы аллергической реакции**

У здоровых детей любой иммунологической ответ сопровождается аллергической реакцией, которая носит нормэргический характер. При БА у детей на фоне вторичного иммунодефицитного состояния нарушается элиминация антигенов из организма и аллергическая реакция носит компенсаторный гиперэргический характер, реализуемый через иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую стадии.

Для правильной интерпретации понятия «аллергия» важно понимание сущности имен-

но иммунологической фазы патологического процесса, при которой происходит распознавание и захват антигена факторами врожденного иммунитета (дендритными клетками, макрофагами), его расщепление и выделение так называемого иммуногенного пептида. От качества обработки антигена клетками врожденного иммунитета зависит конечный результат – характер иммунного реагирования. В норме у здоровых детей на неполные антигены (пыльца растений, тополиный пух, пищевые продукты и др.) иммунной реакции не развивается. У детей, больных БА, аллергические реакции могут развиваться на слабые или неполные антигены. В аллергической терминологии они называются гаптенами. Общим их свойством является способность соединяться с собственными белками организма и через них реализовать аллергическую активность. Такие белки называются «трактор-антигеном» или «шлеппер-белком».

Таким образом, иммунологическая реакция на гаптен (экзо- и эндоаллерген) является реакцией против собственных белков. Именно поэтому аллергические реакции сочетают полезные и вредные свойства. В отличие от иммунного процесса, протекающего от патологии к норме, аллергический процесс протекает «от нормы к патологии». Важно отметить, что характер аллергической реакции по своей выраженности зависит от пути поступления аллергена в организм и массивности его дозы.

Кроме того, для обеспечения корректного распознавания антигена огромное значение имеют sIgA, которые должны нейтрализовать разнообразные чужеродные субстанции до момента их проникновения в глубокие слои слизистой оболочки, где выполняют защитную роль иммуноглобулины класса E. Механизм дегрануляции тучных клеток, опосредованный IgE (патохимическая фаза), является вполне физиологическим для организма. Вовлечение IgE в защитную реакцию происходит при преодолении антигеном первичных барьеров, сформированных sIgA и дендритными клетками, что сопряжено с высоким риском проникновения чужеродных субстанций во внутреннюю среду организма. Такая ситуация наблюдается у детей, больных БА, при недостаточности у них sIgA и снижении фагоцитарной активности антигенпрезентиру-

ющих клеток, а также и при чрезвычайно высокой дозе антигена. Поэтому специфические IgE, распознав антиген, обеспечивают дегрануляцию тучных клеток (патохимическая фаза), что приводит к развитию интенсивной экссудативной реакции с последующими нарушениями клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы (патофизиологическая фаза) с последующим развитием аутоиммунного компонента, приводящего к усугублению тяжести течения БА [1, 4, 7].

Если у детей, больных БА, отмечается поливалентная аллергия сразу на несколько аллергенов, то у них могут быть проявления псевдоаллергии – неаллергической гиперчувствительности. Псевдоаллергические реакции отличаются от истинно аллергических тем, что имеют только две стадии развития – патохимическую и патофизиологическую. Дифференциация этих двух типов аллергических реакций имеет большое значение для лечения детей, больных БА, особенно при решении вопроса о специфической гипосенсибилизации. К псевдоаллергическим реакциям следует относить только те, в развитии которых ведущую роль играют такие медиаторы, которые образуются в патохимической стадии истинных аллергических реакций. При среднетяжелом и тяжелом течении БА, интактно к современным протоколам терапии, клиницисты имеют дело с разнообразными проявлениями псевдоаллергических реакций, являющихся клиническими аналогами аллергии, но требующих совсем другого подхода к терапии и профилактике.

#### ***Механизмы псевдоаллергии***

Различают три типа псевдоаллергических реакций:

- связанные с нарушением обмена гистамина;
- обусловленные неадекватной активацией системы комплемента;
- вызванные нарушением метаболизма жирных кислот, в первую очередь арахидоновой кислоты и продуктов ее обмена.

#### ***Нарушения обмена гистамина***

Наиболее часто псевдоаллергические реакции связаны с тем или иным нарушением обмена гистамина. В этой группе псевдоаллергии выделяют следующие варианты:

- повышенная гистаминолиберация (высвобождение гистамина);

- сниженная гистаминопексия (связывание гистамина);
- повышенное употребление продуктов, содержащих гистамин.

Повышенная гистаминолиберация свойственна детям первых лет жизни, к трем годам она полностью уходит у 70–90 % детей. У взрослых и детей старшего возраста она является патологической и обусловлена нарушением процессов пищеварения, нарушением микробиоценоза кишечника и/или снижением иммунитета слизистой оболочки, что создает условия для контакта необработанных антигенов (гистаминолибераторов) с тучными клетками подслизистого слоя кишечника.

Пищеварительный тракт (равно как и кожа, дыхательные пути) является местом контакта между микроорганизмами (антигенами) и иммунной системой организма. Созревание иммунной системы происходит параллельно с формированием микрофлоры кишечника.

Формирование микрофлоры кишечника заканчивается к трем–пяти годам жизни. К этому времени созревает и его иммунная система. В результате тесного сосуществования иммунной системы с микрофлорой кишечника в организме ребенка формируется стойкий иммунитет, способный справиться с возбудителями многих болезней [2, 3, 6].

Несмотря на значительную иммуногенность (способность вызвать развитие иммунной реакции), нормальная микрофлора кишечника не вызывает никаких патологических изменений иммунной системы кишечника. В процессе сосуществования ткани кишечника (слизистая оболочка) и контактирующие с ними микроорганизмы обмениваются генетическим материалом и становятся похожими друг на друга. Поэтому иммунная система организма перестает распознавать микроорганизмы кишечника как «чужеродные структуры», именно поэтому вирусы и бактерии, попадая в кишечник, атакуют не клетки нашего организма, а клетки микроорганизмов (похожие на эпителий кишечника), с которыми и элиминируются из организма [4, 8]. Кишечная микрофлора – один из основных факторов защиты кишечника от заселения его патогенными микроорганизмами (наряду с кислотностью желудка и перистальтикой кишечника). Происходит это благодаря трем основным механизмам. Во-первых, нормальная

микрофлора кишечника конкурирует с патогенными микроорганизмами за питательные вещества и при этом выделяет ряд веществ, разрушающих болезнетворные микроорганизмы. Во-вторых, микрофлора кишечника стимулирует локальный иммунитет и делает оболочку кишечника непроницаемой для множества патогенных микроорганизмов и антигенов. В-третьих, нормальная микрофлора кишечника стимулирует общий иммунитет организма ребенка [3, 11].

Развитие и прогрессирование тяжести течения БА у детей протекает на фоне изменения состава нормальной микрофлоры кишечника (то есть на фоне дисбактериоза), изменяющейся под действием препаратов (глюкокортикостероидов), предусмотренных протоколом (GINA 2009, 2011) в качестве базисной терапии БА у детей. Одним из путей проникновения аллергенов в организм ребенка является слизистая оболочка кишечника. Поэтому нарушения пищеварения и защиты слизистой кишечника при дисбактериозе способствуют избыточному проникновению аллергенов в организм ребенка и формированию длительной и стойкой сенсibilизации, которая со временем трансформируется в БА. Вот почему, на наш взгляд, комплексное лечение БА у детей должно включать коррекцию дисбактериоза кишечника, что защищает организм от проникновения антигенов во внутреннюю среду организма, способствует восстановлению плотного соединения клеток эпителия, активирует выработку секреторного IgA, что необходимо для защиты от аллергических и псевдоаллергических реакций.

При развитии данных реакций наблюдается снижение гистаминопексии – недостаточности активности белка гистаминопексина, связывающего свободный гистамин в сыворотке крови. Такие псевдоаллергические реакции развиваются, как правило, в условиях интоксикации организма (в развитии которой немаловажное значение имеют пищевая аллергия, дисбактериоз кишечника, глистные и паразитарные заболевания кишечника), сопровождающейся повышением свободного гистамина в крови и снижением свободной гистаминсвязывающей активности гистаминопексина, который потребляется на инактивацию свободного гистамина и токсических продуктов.

### ***Употребление продуктов, богатых гистамином***

Псевдоаллергические реакции развиваются при употреблении продуктов, содержащих гистамин: ферментированных сыров, сырокопченых изделий, клубники, земляники, томатов, квашеной капусты, шоколада, шоколадных конфет, бобовых и др.

### ***Неадекватная активация системы комплемента***

Механизм псевдоаллергии, связанный с неадекватной активацией системы комплемента, является следствием иммунодефицитного состояния по неспецифическим факторам иммунитета.

У детей, больных БА, с таким вариантом иммунодефицита имеет место дефицит С1-ингибитора, что приводит к чрезвычайно сильной активации каскада комплемента с высвобождением большого количества эндогенных гистаминолибераторов (например, C<sub>3a</sub>- и C<sub>5a</sub>-фрагментов), а также идет активация калликреинкининовой системы. C<sub>5a</sub>-фракция комплемента активирует XII фактор Хагемана свертывания системы крови и/или плазминовую систему. Это приводит к образованию активированного XIIа фактора Хагемана, который переводит плазмоген в плазмин. Плазмин, в свою очередь, расщепляет XIIа фактор Хагемана на фрагменты, переводящие калликреиноген в калликреин. Кинины обладают способностью вызывать спазм гладкой мускулатуры бронхоиол, очевидно, за счет активации кальциевых каналов и стимуляции поступления кальция в цитоплазму, где он и запускает механизм сокращения. Этот процесс усиливается при снижении активности β-адренорецепторов, что и выявляется у детей, больных БА.

### ***Нарушение обмена арахидоновой кислоты***

Развитие псевдоаллергических реакции у детей, больных БА, возможно вследствие нарушения обмена арахидоновой кислоты. В патогенезе БА у детей играют роль метаболиты арахидоновой кислоты, простагландины и лейкотриены, уровень которых повышается при усилении активности фосфолипазы-2, что ведет к повышенному высвобождению арахидоновой кислоты из мембран клеток. Из нее под действием циклооксигеназы высвобождаются простагландины, способные воздей-

воват на  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренорецепторы клеток. Другой фермент липооксигеназа высвобождает лейкотриены (ЛТ), их источник – легочные макрофаги, разрешающим фактором могут быть иммунные комплексы, содержащие IgE. Среди ЛТ – ЛТВ-4-хемоаттрактант, воздействующий на нейтрофилы и эозинофилы и ведущий к каскаду процессов воспаления. Комплекс ЛТС-4 и ЛТД-4 – это медленно реагирующая субстанция анафилаксии (MRS-A), вызывающая усиление секреции слизи и бронхоспазм.

Таким образом, в зависимости от формы и степени тяжести течения БА у детей имеет место преобладание в патогенезе заболе-

вания механизмов аллергических или псевдоаллергических реакций. У детей со средне-тяжелым и тяжелым течением БА аллергические реакции могут сочетаться с псевдоаллергическими, а у отдельных больных реализация патогенеза БА идет через псевдоаллергические механизмы.

В рекомендуемых (GINA 2009, 2011) протоколах лечения БА не содержатся препараты, способные воздействовать на многофакторные аллергические и псевдоаллергические механизмы, что не приводит к развитию стойкой клинической ремиссии у данного контингента детей и требует дальнейшей разработки лекарственных препаратов.

### Литература

1. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и принципы терапии аллергических заболеваний у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 52–57.
2. Баранов А.А. Детская аллергология: Руководство для врачей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 687 с.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 603 с.
4. Минкайлов К.О. Бронхиальная астма и аллергические заболевания / К.О. Минкайлов, Р.М. Абуева. – М.: Медицина, 2008. – 200 с.
5. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 6–11.
6. Гуцин И.С. О физиологическом смысле аллергической реакции / И.С. Гуцин // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 16–18.
7. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление / Д.Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 271 с.
8. Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо. – М.: Медицина, 1978. – 468 с.
9. Biorksten B. The environment influence in childhood asthma / B. Biorksten // Allergy. – 1999. – Vol. 54 (suppl. 49). – P. 17–23.
10. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers / O.S. von Ehrestein, E. von Mutius, S. Illi, et al. // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 187–193.
11. Вельтищев Ю.Е. Лечение иммунной недостаточности у детей / Ю.Е. Вельтищев, А.И. Запруднов // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 6. – С. 29–36.

### В.Г. Чернуский

#### РОЛЬ АЛЕРГІЧНИХ І ПСЕВДОАЛЕРГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Незадоволеність результатами протоколів GINA (2009, 2011) з лікування бронхіальної астми у дітей, недостатня ефективність запропонованих в них терапевтичних програм визначають необхідність подальших досліджень патогенетичних механізмів захворювання, зокрема алергічних і псевдоалергічних реакцій та їх поєднання у даного контингенту дітей. Викладено найбільш часті причини і механізми розвитку алергічних і псевдоалергічних реакцій у дітей, хворих на бронхіальну астму.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, алергія, псевдоалергія, діти, імунодефіцит.

### V.G. Chernusky

#### THE ROLE OF ALLERGIC AND PSEUDOALLERGIC MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Dissatisfaction with the results protocols GINA (2009, 2011) for the treatment of bronchial asthma in children, the lack of effectiveness of the proposed therapeutic programs they determine the need for further studies of the pathogenetic mechanisms of the disease, in particular allergic reactions and pseudoallergic and their combinations in this group of children. The article describes the most common causes and mechanisms of allergic reactions and pseudoallergic in children with bronchial asthma.

**Key words:** bronchial asthma, allergy, pseudoallergy, children, immunodeficiency.

Поступила 27.11.14

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.832-004.2.001.8:612.015

*Н.П. Волошина, В.В Сухоруков, А.М. Титкова, Л.П. Терещенко, Л.П Забродина  
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков*

**ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА СУЛЬФАТА В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ДАННЫХ ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Выполнены биохимическое и полисомнографическое исследования ночного сна у 18 больных рассеянным склерозом. Получены объективные данные, свидетельствующие о снижении содержания мелатонина сульфата у больных, страдающих различными типами течения рассеянного склероза, путем оценки экскреции метаболита мелатонина – 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче. Сопоставлены показатели мелатонина сульфата и характеристики структуры ночного сна у больных рассеянным склерозом. У обследованных больных выявлены изменение архитектоники ночного сна, дестабилизация стадий сна, активация десинхронизирующих систем головного мозга в период сна, нарушение механизмов организации и поддержания фазы как медленного, так и быстрого сна. Выявлена объективная зависимость количественных показателей мелатонина сульфата и различных вариантов изменения структуры ночного сна. Снижение уровня мелатонина сульфата у больных рассеянным склерозом приводит к сбою в функционировании сомногенных механизмов мозга, включающих механизмы засыпания, механизмы, организующие стабильность течения стадий сна, и механизмы пробуждения, контролирующие непрерывность сна.

**Ключевые слова:** мелатонина сульфат, рассеянный склероз, полисомнографическое исследование, архитектоника ночного сна.

Рассеянный склероз является хроническим, прогрессирующим, демиелинизирующим, аутоиммунным заболеванием нервной системы, отличается полиморфизмом неврологической симптоматики, приводящей к формированию стойкой инвалидизации. По частоте встречаемости среди неврологических заболеваний рассеянный склероз занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а также второе место после эпилепсии у пациентов молодого и среднего возраста (16–45 лет) [1].

Рассеянный склероз относят к мультифакторным заболеваниям. Важную роль в развитии, манифестации данного заболевания играют вирусная инфекция, наследственная предрасположенность, а также внешние и экологические факторы. Несмотря на то, что процессы, происходящие при рассеянном склерозе в ЦНС, недостаточно изучены, несомненным является тот факт, что основная

роль в развитии заболевания принадлежит иммунной аутоагрессии, способствующей повреждению миелина и аксонов, формированию необратимого неврологического дефицита и нарастающей инвалидности [1–3].

В работе [4] отмечена роль мелатонина в патогенезе рассеянного склероза. Манифестация заболевания часто совпадает с периодом окончания полового созревания, что предусматривает критическое снижение секреции мелатонина, недостаточность его нейроиммунотенулирующих функций, а это способствует стимулированию либо реактивированию инфекционных агентов. Существует «мелатониновая» гипотеза, играющая определенную роль в эпидемиологии рассеянного склероза: низкая частота заболеваемости в африканской и американской популяциях с «черным» цветом кожи [4, 5].

Анализируя литературные данные, можно отметить множество различных функций и эффектов мелатонина в организме челове-

© Н.П. Волошина, В.В Сухоруков, А.М. Титкова и др., 2015

ка [6–9]. Одной из ведущих функций мелатонина является регуляция цикла «сон–бодрствование» [9, 10–12].

Исследования, проведенные авторами [13], указывают на определенную роль нарушения циркадной регуляции секреции мелатонина в развитии расстройств сна у пациентов, страдающих рассеянным склерозом, что подтверждалось снижением показателей эффективности сна, а также достоверным снижением суточных уровней 6-сульфатоксимелатонина в моче. Выявлено влияние различных внешних факторов на секрецию мелатонина и различные расстройства ночного сна у больных рассеянным склерозом [14, 15]. Тем не менее остается актуальным вопрос о роли мелатонина в изменениях структуры ночного сна у лиц, страдающих рассеянным склерозом.

Целью данного исследования было изучение связи уровня экскреции метаболита мелатонина – 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче у больных рассеянным склерозом и изменений структуры ночного сна.

**Объект и методы.** Исследование проведено на 18 больных рассеянным склерозом в возрасте от  $(30 \pm 7)$  лет, предъявляющих жалобы на нарушение ночного сна, и 6 практически здоровых добровольцах в возрасте от 25 до 45 лет, составивших группу сравнения. Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина в утренней порции мочи определяли с помощью реактивов для иммуноферментного анализа фирмы IBL International (Германия). Детекция оптической плотности осуществлялась с помощью микропланшетного анализатора GBG Stat Fax 2100 (США).

Для полиграфических исследований ночного сна применяли компьютерный комплекс «Нейрон-Спектр+». Запись полиграммы проводилась до назначения больным базовой терапии. Полиграмма ночного сна включала ЭЭГ (монополярные отведения С3А1, С4А2, О1А1, О2А2 по системе «10–20»), ЭОГ, ЭМГ и ЭКГ. Структуру ночного сна оценивали согласно Международной классификации стадий и фаз сна. При анализе структуры ночного сна и построении гипнограммы использовали эпохи длительностью 30 с. Расчет показателей ночного сна осуществлялся с помощью программного обеспечения «НЕЙРОН-СПЕКТР-ПСГ». Достоверность различий между группами наблюдений оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

**Результаты.** Биохимические исследования показали, что у больных рассеянным склерозом уровень экскреции мелатонина в утренней моче достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже по сравнению с группой контроля:  $(36,9 \pm 6,8)$  и  $(49,7 \pm 2,6)$  нг/мл соответственно. Эти данные могут свидетельствовать об изменении как ритма, так и количественной секреции мелатонина сульфата у таких больных, что, в свою очередь, может приводить к развитию десинхроноза. Поскольку одной из основных функций мелатонина в организме является регуляция цикла сон–бодрствование, мы провели анализ особенностей структуры ночного сна у больных рассеянным склерозом с учетом количественных показателей мелатонина сульфата в утренней моче.

Все больные были разделены нами на три группы в зависимости от уровня мелатонина сульфата в утренней моче: 1-я группа – 50,0–70,0 нг/мл; 2-я – 30,0–50,0 нг/мл и 3-я – ниже 30,0 нг/мл. Из общего числа обследованных больных 1-ю группу составили 17 % (3 чел.); 2-ю – 55,5 % (10 чел.); 3-ю – 27,5 % (5 чел.). Максимальные показатели мелатонина сульфата в утренней моче зарегистрированы у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза, минимальные – у больных с первично-прогредиентным типом течения заболевания.

Оценка структуры ночного сна у больных рассеянным склерозом 1-й группы позволила выявить незначительные отличия от таковой в контроле (таблица).

У больных рассеянным склерозом из 1-й группы выявлено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение длительности стадии С3 дельта-сна, отмечены тенденции к уменьшению длительности дельта-сна в целом, снижению продолжительности сна, повышению времени бодрствования в период сна, увеличению числа ночных пробуждений, однако эти данные не достигли уровня достоверности (рис. 1).

В структуре ночного сна у больных 2-й и 3-й групп изменения в сравнении с контрольной группой более значимые (таблица). В группах больных с более низкими значениями мелатонина сульфата выявлены изменения всей архитектоники ночного сна, а именно увеличение времени засыпания, удлинение первого цикла сна, деформация последующих циклов, повышение представленности поверхностных стадий медленноволнового сна, сокращение

Показатели ночного сна у испытуемых больных рассеянным склерозом и группы сравнения с разным уровнем содержания мелатонина в утренней моче

Показатель	Группа сравнения	Группы больных		
		1-я	2-я	3-я
Продолжительность сна, мин	412,2±39,4	373,5±33,7	<b>311,5±13,1*</b>	341,0±35,7
Бодрствование во время сна, мин	31,2±3,8	44,3±5,4	<b>63,0±3,4*</b>	46,5±2,8
Латентный период С1, мин	13,3±8,8	25,2±5,1	55,1±15,3	<b>67,3±5,7*</b>
Латентный период С2, мин	4,8±3,6	5,4±2,5	2,5±1,9	4,0±1,8
Латентный период С3, мин	14,0±6,9	21,1±4,6	18,0±6,1	19,3±5,1
Латентный период С4, мин	18,5±5,6	27,0±7,3	47,2±2,3*	26,2±8,1
Латентный период ФБС, мин	77,2±6,2	77,4±11,4	119,2±6,8*	85,2±9,9
Длительность С1, мин	20,5±9,1	24,3±9,1	2,5±0,	6,5±3,1
Длительность С2, мин	125,7±1,9	216,5±21,3	165,5±20,1	198,4±18,7
Длительность С3, мин	74,2±17,8	<b>17,5±0,9*</b>	53,3±8,7	<b>28,5±2,5*</b>
Длительность С4, мин	82,5±13,8	66,2±8,5	<b>51,5±1,9*</b>	<b>48,5±2,8*</b>
Длительность ФБС, мин	102,0±8,1	41,5±11,7	<b>31,3±1,6*</b>	56,1±14,6
Длительность дельта-сна, мин	156,7±24,1	83,5±9,5	104,5±10,4	<b>77,1±3,1*</b>
Длительность ФМС, мин	302,8±31,5	324,0±23,0	272,5±17,3	281,5±22,9
Количество пробуждений	16,7±3,2	27,2±3,7	22,3±4,6	8,3±3,1
Количество пробуждений >3 мин	3,0±0,6	5,3±1,8	<b>7,4±0,9*</b>	2,4±0,4
Индекс эффективности сна, %	89,6±2,0	84,4±4,8	71,5±5,7	80,3±8,9
Число завершённых циклов сна	4,7±0,3	3,3±0,9	<b>2,6±0,5*</b>	3,2±1,1

Примечания: 1. С1–С4 – стадии фазы медленноволнового сна (ФМС); ФБС – фаза быстрого сна.  
2. \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.



Рис. 1. Гистограмма б-ной Г., 26 л., мелатонин – 63,32 нг/мл.  
(Б–бодрствование; ВД – время движений; С1–С4 – ФБС)

длительности как дельта-сна, так и фазы быстрого сна, увеличение числа ночных пробуждений и сокращение числа завершённых циклов сна. Следует подчеркнуть, что у больных 2-й группы при уровне мелатонина сульфата 30,0–50,0 нг/мл отмечался значимый ( $p < 0,05$ ) дефицит стадии С4 (рис. 2).

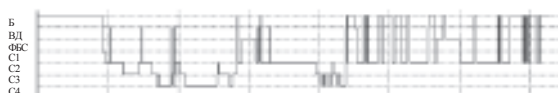


Рис. 2. Гистограмма б-ной В., 37 л., мелатонин – 38,82 нг/мл (обозначения те же, что и на рис. 1)

При дальнейшем снижении уровня мелатонина сульфата, что мы наблюдали у больных рассеянным склерозом из 3-й группы, значительно ( $p < 0,05$ ) сокращалась длительность дельта-сна в целом (рис. 3). Данная ситуация



Рис. 3. Гистограмма б-ной М., 35 л., мелатонин – 21,48 нг/мл (обозначения те же, что и на рис. 1)

может приводить к срыву адаптационно-компенсаторных возможностей у больных.

### Выводы

Результаты проведенного исследования показали объективную зависимость количественных показателей экскреции мелатонина сульфата и различных вариантов изменения структуры ночного сна у больных рассеянным склерозом. Снижение уровня мелатони-

на сульфата у больныхх рассеянным склерозом приводит к сбою в функционировании сомногенных механизмов мозга, включающих механизмы засыпания, механизмы, организующие стабильность течения стадий сна, и

механизмы пробуждения, контролирующие непрерывность сна. Полученные данные необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий у больных рассеянным склерозом.

### Литература

1. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: Медпресс-информ, 2010. – С. 13–20.
2. Рассеянный склероз: актуальность проблемы в Украине, современные аспекты иммунопатогенеза, клиники, диагностики и лечения / Н.П. Волошина, Н.Н. Грицай, С.К. Евтушенко и др. // Новости медицины и фармации. – 2007. – Т. 215. – С. 20–24.
3. Dhib-Jalbut S. Immunology of multiple sclerosis: A critical review / S. Dhib-Jalbut, D. Mc Farlin // *Epidemiology*. – 1993. – № 4. – P. 464–470.
4. Waldhauser F. Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging and puberty, involvement of melatonin in psychiatric of neuroimmunoendocrine interactions / F. Waldhauser, B. Ehrhart, E. Forster // *Neuroimmun. Rev.* – 1993. – № 1. – P. 671–681.
5. Евтушенко С.К. Мелатонин и его роль в экспериментальной и клинической нейроиммунологии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1994. – № 3. – С. 93–99.
6. Малышева О.А. Клинико-патогенетическое значение гормона эпифиза-мелатонина в неврологии / О.А. Малышева // *Неврологический журнал*. – 1999. – № 2. – С. 52–55.
7. Sanduk R. The role of puberty and the pineal gland in its pathogenesis / R. Sanduk // *Int. J. Neuroscience*. – 1993. – № 68. – P. 209–225.
8. Мальцев С.В. Физиология и патофизиология мелатонина / С.В. Мальцев, Л.А. Ишкина // *Казанский медицинский журнал*. – 1999. – № 5. – С. 390–393.
9. Мелатонин-современные представления о структуре и функции, перспективах клинического использования / Ю.А. Ромаскевич, З.П. Жихарева, Л.И. Британ и др. – Херсон: Видавництво ХДУ, 2009. – С. 13–15.
10. Яценко С.Г. Изменение сезонной ритмики экскреции 6-гидроксимелатонинсульфата у студентов при использовании различных источников искусственного освещения и физической активности / С.Г. Яценко // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 3. – С. 58.
11. Коркушко О.В. Пинеальная железа: пути коррекции при старении О.В. Коркушко, В.Х. Хавинсон, В.Б. Шатило. – СПб.: Наука, 2006. – 204 с.
12. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология // Э.Б. Арушанян // *Неврологический журнал*. – 2006. – Т. 14, № 23. – С. 1657–1773.
13. Melamud L. Melatonin dysregulation, sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis / L. Melamud, D. Golan // *J. Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 314 (1–2). – P. 37–40.
14. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis / A.K. Hedstråspan, T. Ürstedt, J. Hillert, et al. // *Ann. Neurol.* – 2011. – Vol. 70 (5). – P. 733–741.
15. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis / S.D. Brass, P. Dequette, J. Proulx-Therrien, et al. // *Sleep Med. Rev.* – 2010; Apr. – № 14 (2). – P. 121–129.

### **Н.П. Волошина, В.В. Сухоруков, А.М. Тіткова, Л.П. Терещенко, Л.П. Забродіна** ЗМІНИ ЕКСКРЕЦІЇ МЕЛАТОНІНУ СУЛЬФАТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ДАНИХ ПОЛІСОМНО-ГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Виконано біохімічне і полісомнографічне дослідження нічного сну у 18 хворих на розсіяний склероз. Отримано об'єктивні дані, які свідчать про зниження вмісту мелатоніну у хворих з різними типами перебігу шляхом оцінки екскреції метаболіту мелатоніну – 6-сульфатоксимелатоніну в ранковій сечі. Зіставлено показники мелатоніну сульфату та характеристики структури нічного сну у хворих на розсіяний склероз. У хворих виявлено зміну архітектоніки нічного сну, дестабілізацію стадій сну, активацію десинхронізуючих систем головного мозку в період сну, порушення механізмів організації та підтримки як фази повільного сну, так і фази швидкого сну. Виявлена об'єктивна залежність кількісних показників мелатоніну сульфату і різних варіантів зміни структури нічного сну.



Зниження рівня мелатоніну сульфату у хворих на розсіяний склероз призводить до збою у функціонуванні сомногенних механізмів мозку, що включають механізми засинання, механізми, що організують стабільність перебігу стадій сну, і механізми пробудження, контролюючі безперервність сну.

**Ключові слова:** мелатоніну сульфат, розсіяний склероз, полісомнографічне дослідження, архітектоніка нічного сну.

**N.P. Voloshina, V.V. Sukhorukov, A.M. Titkova, L.P. Tereshenko, L.P. Zabrodina**

**MELATONIN SULFATE EXCRETION CHANGES DEPENDING ON THE POLYSOMNOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

This study results in the polygraph overnight sleep monitoring in 18 patients with multiple sclerosis. It was obtained the objective evidence of melatonin sulfate reduction in patients suffering from different types of multiple sclerosis, by assessing the urinary melatonin metabolite – 6-sulfatoxymelatonin – in the morning urine. It was carried out the comparison between melatonin sulfate level and night sleep structure in patients with multiple sclerosis. It was identified the objective change in the architectonic structure of night sleep, sleep phases destabilization, activation of desynchronizing brain systems, NREM and REM sleep organizing disorders in patients with multiple sclerosis. It was identified the objective correlation between quantitative melatonin sulfate level and various options of the night sleep structure changes. Low melatonin sulfate level leads to failure in somnogenic mechanisms, including the mechanisms of sleep, the sleep-stage stability and awakening which controls its continuity.

**Key words:** melatonin sulfate, multiple sclerosis, polysomnography, night sleep architectonics.

*Поступила 01.12.14*

УДК 616.85:572.7:001.8(477.54)

*О.Є. Кутіков*

*ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків*

## **АНТРОПОЛОГІЧНИЙ ЧИННИК У ФОРМУВАННІ НЕВРОТИЧНИХ РОЗЛАДІВ: ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПОПУЛЯЦІЇ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ**

У контексті сучасних даних щодо впливу морфологічної гетерогенності на характеристики психоневрологічних патологій у різних людських популяціях у статті розглядається роль антропологічної політиповості у формуванні невротичних розладів. На основі результатів досліджень пацієнтів з невротичною патологією Харківського регіону виділено та описано особливості антропоморфологічної структури цієї групи у порівнянні із загальною популяцією.

**Ключові слова:** невротичні розлади, морфологічна гетерогенність, антропологічний тип.

Як для людини – біологічного виду в цілому, так і для окремих популяцій властивою є значна морфологічна гетерогенність [1–3]. Вона виявляється в морфологічних параметрах різного рівня, у тому числі антропологічних, особливостях будови і функціонування внутрішніх органів, метаболізму та ін. [4]. Різними є й шляхи та способи адаптації організму людини до зовнішнього середовища і його змін [5, 6].

Зазначені відмінності роблять свій внесок до розбіжностей у різних людських популяціях щодо структури патології, поширеності та захворюваності на різні хвороби, особливості їх перебігу. Протягом останніх десятиліть це було одним із важливих напрямів досліджень і особливо стосувалося країн з високим рівнем політиповості й гетерогенності населення, як от США [7, 8], Велика Британія [9], Австралія [10], Росія та ін. Чинники антропологічної різноманітності відіграють важливу роль з точки зору генезу, структури факторів ризику, захворюваності та поширеності багатьох психічних і неврологічних патологій [11, 12]. При цьому слід зазначити, що наявність подібних розбіжностей було доведено не лише для великих рас людства (тобто європеїдної, монголоїдної, негроїдної та австралоїдної), але й для представників більш дрібних антропологічних підрозділів (так званих антропологічних типів) у межах цих великих рас, зокрема європеїдної [13–16].

© О.Є. Кутіков, 2015

Було встановлено, що морфологічні характеристики, пов'язані з антропологічною політиповістю, впливають не лише на поширеність психоневрологічної патології в певних популяціях, а також і на представленість окремих варіантів конкретних захворювань [17], їх клінічні прояви або структуру [18, 19], характер перебігу [20], результативність методів терапевтичного втручання [21, 22] та прогнозу виходу [23].

Можна згадати тут і велику кількість досліджень з вивчення впливу на особливості різноманітних психіатричних, наркологічних, неврологічних патологій етнорегіональних і етнокультуральних чинників. Зокрема, такі роботи стосувалися тривожних розладів [24, 25], посттравматичних стресових розладів [26], депресій [7, 27], психозів [28], шизофренії [29, 30]. В Україні такі роботи були присвячені, зокрема, дослідженням шизофренії [31, 32], депресій [33], психічних розладів при епілепсії [34], станів залежності від алкоголю [35], розсіяного склерозу [36] тощо.

Проте слід зауважити, що антропологічні та інші морфологічні й фізіологічні характеристики не можна ототожнювати з територіальними, етнічними, національними або лінгвістичними. Причина полягає в тому, що кожна зі спільнот, що описується зазначеними категоріями, у сучасному світі має великий рівень антропологічної та, відповідно, морфологічної гетерогенності [37]. У зв'язку з цим за

основу досліджень у цій галузі варто прийняти класифікацію відповідно до розподілу за антропологічними типами, які є комплексним фенотиповим відображенням етногенетичної спадщини людини і водночас потужним чинником як фізіологічної, так і психічної адаптації [38].

Одним із найактуальніших напрямів досліджень у цій сфері є вивчення механізмів і умов формування невротичної патології [39], оскільки, на думку деяких авторів, невротичні реакції є ознакою порушення і зриву процесу адаптації. Неможливість адаптуватися до певних умов створює феномен незавершеної адаптації, й висловлюються припущення, що саме вона лежить в основі формування невротичних захворювань і психосоматичної патології [6].

З позицій клінічної невротології найважливішим тригером захворювання є психічна травма, яка виникає внаслідок конфліктної, психотравмуючої ситуації [40, 41]. Емоційні порушення відбивають різний рівень психічної адаптації в умовах невротичного конфлікту [42]. Оскільки в сучасному світі спостерігаються зростаюча тенденція до нестабільності умов життя, численних змін середовища (географо-кліматичного, соціального, етнокультурного тощо), величезна кількість психотравмуючих ситуацій і конфліктів різного рівня протягом життя людини, вивчення механізмів невротогенезу набуває особливо великого значення [43]. Воно є необхідною передумовою і для зниження пов'язаних з невротичними розладами величезних витрат, які вже перевищують такі для інших психічних хвороб [44].

У ході низки досліджень вивчалися вплив і участь різних чинників у механізмах невротогенезу серед населення України. Результати цих досліджень висвітлюють роль у формуванні та розвитку невротичної патології багатьох чинників, включаючи вікові [45–47], гендерні [48], територіальні, демографічні, соціальні, сімейні [49], а також етнокультуральні [31]. Однак, як вже зазначалося, жоден із цих чинників не відбиває приналежності до певного антропологічного або морфофізіологічного типу. При цьому при позірній етнокультуральній однорідності або принаймні подібності сучасному населенню України у високій мірі притаманні усі ознаки антропоморфологічної гетерогенності. Ця невідповідність етнокультурально-го та морфофізіологічного вимірів обумовлюється низкою чинників.

Майже все сучасне населення України антропологічно належить до великої європеоїдної раси, у рамках якої за узагальненим варіантом антропологічної класифікації за Є.Н. Хрисанфовой та І.В. Перевозчиковим (1991) [3] можна виділити 10 антропологічних типів (комплексів, або «малих рас»): альпійський, арменоїдний, атлантико-балтійський, біломоро-балтійський, динарський, індо-афганський, лапоноїдний (уралоїдний), палеоевропейський, середземноморський, а також перехідний ефіопоїдний. Ці «малі раси», у свою чергу, можуть поділятися на більш дрібні локальні антропологічні типи (підтипи). Серед етнічних українців (сільське населення), які складають основу населення України, виділяється від 5 до 7 антропологічних типів з варіантами всередині деяких з них [50, 51]. Це наступні:

- у рамках палеоевропейського антропологічного типу («малої раси»): поліський тип, що охоплює близько 4 % сільських українців (з волинським варіантом – ще близько 8 %), розповсюджений на Волині, Рівненщині, півночі Львівської та Тернопільської областей, районах Полісся;

- у рамках біломоро-балтійського антропологічного типу («малої раси»): деснянський (валдайський) тип (близько 4 % сільського населення), поширений у північних районах Чернігівської та Київської областей, та верхньодніпровсько-ільменський тип (лише 0,5 % сільського населення), що локально поширений на півночі Чернігівської області;

- у рамках альпійського (середньоевропейського) антропологічного типу («малої раси»): центральноукраїнський тип, який є найбільш представленим в антропологічній структурі українського етносу (близько 60 % сільського українського населення) та поширений у Черкаській, Полтавській, Харківській, Сумській, Вінницькій, Хмельницькій областях, на півдні Київської, Чернігівської та Житомирської областей та півночі Луганської області;

- у рамках середземноморського антропологічного типу («малої раси»): нижньодніпровсько-прутський (з нижньодніпровським і прутським варіантами, ймовірно близько 12 % сільських етнічних українців), що розповсюджений у Дніпропетровській, Запорізькій, Херсонській областях, на сході Чернівецької та півночі Одеської областей та ін.;

• у рамках динарського антропологічного типу («малої раси»): дунайський тип (або норикський, близько 1–2 %), поширений у районах Західного Поділля, Холмщини, Опілля, Підляшшя; динарський тип (охоплює близько 4 % сільського українського населення), поширений на Буковині та частково у Східному Прикарпатті і на Гуцульщині; карпатський тип (приблизно 7 %), розповсюджений серед українців по схилах Карпат і в Закарпатті.

Згадані типи мають багато варіантів взаємних переходів, а деякі з них характеризуються низкою спільних рис. Тому чисельні значення їх поширеності є приблизними й можуть різнитися у різних джерелах [51, 52]. На думку деяких авторів, ареали антропологічних областей є дуже «розмитими» «і характеризуються наявністю численних перехідних зон, а залежно від рівня узагальнення можна виділити більшу або меншу кількість морфологічних варіантів» [53]. Згідно з результатами інших досліджень із залученням додаткових методів (зокрема, дерматогліфічних, одонтологічних, гематологічних), на території України виділяють 4 або 5 областей або географічних зон [54, 55]. При цьому вони переважно збігаються з ареалами, виділеними на основі морфологічних критеріїв, іноді об'єднуючи деякі з них.

Окрім власне українців, серед населення України налічуються представники ще більш ніж 130 етносів, які загалом складають близько 1/4 всього населення [56, 57]. Кожний з цих етносів, деякі з них разом з українцями належать до корінного населення нашої країни, відрізняється власним комплексом антропологічних типів, який може суттєво відрізнитися від інших і бути невластивим для жодної з груп українців. До них, зокрема, можна віднести варіанти біломоро-балтійського, середземноморського типів, арменодній, лапоноідний, атланти-балтійський, індо-афганський типи тощо [2].

Разом з цим, для населення багатьох регіонів України притаманний високий показник мішаних шлюбів. При цьому потік генів спрямований до генофонду найчисленнішої етнічної групи, тобто, передусім, українців [58]. Це є ще одним чинником, який призводить до подальшого ускладнення антропоморфологічної структури популяцій, доволі одно-

рідних за своїми етнокультуральними параметрами.

Зрештою, останнім часом дуже підвищилася мобільність населення, що призводить до подальшого посилення гетерогенності на певних територіях внаслідок внутрішніх міграцій. До того ж з причин збільшення імміграційних рухів до складу населення нашої країни влилися групи носіїв невластивих раніше для цієї території антропологічних типів, у тому числі монголоїдної та негроїдної «великих рас» [57]. На цей фактор слід звернути особливу увагу, тому що останні дослідження свідчать, що саме іммігранти другого покоління складають групу з підвищеним ризиком розвитку психічної патології [59, 60].

З огляду на зазначене актуальним і пріоритетним стає дослідження саме комплексу антропологічних ознак хворих на невротичні розлади з одночасним урахуванням їх демографічних і етнокультуральних характеристик з метою коригування одержаних даних за цими показниками. Такий підхід, зокрема, дає можливість виявити не лише комплекси антропологічних характеристик, але й окремі ознаки, що пов'язані з особливостями формування та перебігу невротичних розладів. У свою чергу, такі дані можуть мати велике значення з точки зору розробок персоніфікованих підходів до терапії, реабілітації та профілактики невротичних розладів.

На базі відділу неврозів і пограничних станів Інституту неврології, психіатрії та наркології було проведено антропологічне й етнотомографічне обстеження 130 осіб з діагностованими невротичними розладами: тривожно-фобічними (F40-41), соматоформними (F45) та неврастенією (F48.0), що склали основну групу, та 130 осіб без невротичного розладу (контрольна група). Антропологічне обстеження включало антропометричне і антропоскопічне дослідження загальних розмірів і пропорцій тіла, основних розмірів і характеристик голови, форми та розмірів м'яких частин обличчя, форми та пігментації покривів тіла [3, 4, 61]. Для кожної з осіб за комплексом морфологічних ознак був визначений домінуючий антропологічний тип, а також компоненти рис інших типів, якщо вони були наявні. В основу розподілу обстежених осіб за антропологічними типами при подальшому аналізі було покладено приналежність до домінуючого (головного) типу.

Етнодемографічне обстеження виконувалося за допомогою соціометричного методу анкетування з включенням демографічних і етнокультуральних характеристик особи (зокрема, місця народження, місця теперішнього проживання, етнічної належності, етнічної належності батьків, рідної мови та мови спілкування у родині тощо). Етнічні і лінгвістичні характеристики обстежуваних реєструвалися виключно на основі їх відповідей на питання, тобто фіксувалася етнокультурна самоідентифікація особи.

Розподіл обстежених за статтю і віком наведений в табл. 1.

За містом теперішнього проживання в обох групах абсолютно переважали міські мешканці Харкова та Харківської області: (84,62±3,18) та 100,0 % відповідно.

У ході антропоморфологічного дослідження обстежених осіб було визначено наявність практично всього спектра антропологічних типів великої європеїдної раси (окрім перехідного ефіопідного типу, який історично ніколи не був компонентом, властивим для європейських популяцій). Як серед осіб з невротичними розладами (основна група), так і серед осіб, що не мали невротичної патології (контрольна група), було виділено 9 антропологічних ком-

Таблиця 1. Статтєво-вікова характеристика обстежених груп

Стать і вік	Основна група (n=130)		Контрольна група (n=130)	
	абс. ч.	(M±m) %	абс. ч.	(M±m) %
Чоловіки	43	33,08±4,14	55	42,31±4,35
Жінки	87	66,92±4,14	75	57,69±4,35
Середній вік, років	35,47		29,79	

І в основній, і в контрольній групі більшість склали уродженці Харкова: (44,62±4,37) та (44,62±4,37) % відповідно, та Харківської області: (17,69±3,36) % та (18,46±3,42) % відповідно, значно менше було тих, що народилися в інших регіонах України: (21,54±3,62) та (30,77±4,06) % відповідно, а також у Російській Федерації: (14,62±3,11) та (3,85±1,59) % відповідно. При цьому переважна більшість були уродженцями міст: (81,54±3,42) та (87,69±2,89) %.

плексів (альпійський, арменіодний, атлантико-балтійський, біломоро-балтійський, динарський, індо-афганський, лапоноїдний, палеоевропейський, середземноморський). Розподіл за домінуючим антропологічним типом осіб, що склали основну і контрольну групи, показаний в табл. 2.

Передусім, слід звернути увагу на те, що антропологічна структура контрольної групи має певні особливості порівняно з тою, що

Таблиця 2. Антропологічна характеристика пацієнтів з невротичними розладами (основна група) та без них (контрольна група)

Антропологічний тип	Основна група (n=130)		Контрольна група (n=130)	
	абс. ч.	(M±m) %	абс. ч.	(M±m) %
Альпійський	27	20,77±3,57	28	21,54±3,62
Арменіодний	11	8,46±2,25*	5	3,85±1,69
Атлантико-балтійський	18	13,85±3,04*	8	6,15±2,25
Біломоро-балтійський	11	8,46±2,25*	17	13,08±2,97
Динарський	16	12,31±2,89	22	16,92±3,30
Індо-афганський	2	1,54±1,08	5	3,85±1,69
Лапоноїдний	6	4,62±1,85	5	3,85±1,69
Палеоевропейський	14	10,77±2,73*	20	15,39±3,18
Середземноморський	25	19,23±3,47	21	16,15±3,24
<i>Усього</i>	<b>130</b>	<b>100,00</b>	<b>130</b>	<b>100,00</b>

Примітка. \*p<0,05.

наведена в роботах [50, 55]. Хоча антропологічний склад контрольної групи є значною мірою різноманітним, домінують у ньому саме ті антропологічні комплекси, які, згідно літературних джерел, є властивими для антропологічного складу населення України. Це альпійський, динарський, середземноморський, палеоевропейський та певною мірою біломоро-балтійський антропологічні типи (останній пов'язаний скоріше з нащадками мігрантів XIX–XX ст. з території Північної, Північно-Східної та Центральної Росії).

Присутність у структурі контрольної групи представників мінорних антропологічних комплексів, тобто таких, що рідко відмічаються в досліджуваній популяції та в цілому невластиві для неї з точки зору історично-антропологічного розвитку, можна пояснити тим, що описи антропологічної структури популяції України ґрунтувалися на даних, отриманих у другій половині XX ст. для етнічних українців, які мешкали у сільській місцевості. У нашому дослідженні вивчалася сучасна популяція, що складається переважно з міського населення без виокремлення досліджуваних осіб за їх етнічною належністю або походженням. Тому отримані нами дані відбивають сучасний стан антропологічно гетерогенного населення України, базою для формування якого стали антропологічні комплекси, притаманні старожильчому сільському населенню (тобто провідні антропологічні типи), але зі включеннями й нашаруваннями інших антропологічних комплексів (тобто мінорних типів).

Хоча і в основній, і в контрольній групі представлений однаковий, майже повний спектр антропологічних типів європеїдної раси, з точки зору антропологічної структури в групі осіб з невротичною патологією існують значущі відмінності порівняно із загальною популяцією (табл. 2).

Перш за все, на тлі якісної подібності антропологічна структура основної групи характеризується більшою кількісною різноманітністю. Серед пацієнтів з невротичними розладами виявлено вірогідно більшу кількість осіб, які належать до мінорних антропологічних типів. До таких антропологічних комплексів слід віднести насамперед атлантико-балтійський і арменідо-балтійський антропологічні типи. Їх представленість у групі осіб з невротичною патологією [(13,85±3,04) % для атлантико-балтійського та (8,46±2,25) % для

арменідо-балтійського типу] була вірогідно вищою порівняно з контрольною групою [(6,15±2,25) % для атлантико-балтійського та (3,85±1,69) % для арменідо-балтійського типу]. Це дозволяє припустити, що приналежність до цих антропологічних типів у досліджуваній популяції є можливим чинником ризику розвитку невротичної патології.

Отримані результати свідчать, що в популяції існують також і антропологічні комплекси, які відрізняються протилежним співвідношенням. Так, серед осіб з невротичними розладами порівняно з контрольною групою вірогідно нижчою була кількість тих, які належали до біломоро-балтійського [(8,46±2,25) та (13,08±2,97) % відповідно] та палеоевропейського [(10,77±2,73) та (15,39±3,18) % відповідно] антропологічних типів. Хоча абсолютні відмінності за цими показниками між досліджуваними групами невеликі, однак ці дані вказують, що приналежність до біломоро-балтійського та палеоевропейського типів може бути чинником антиризiku розвитку невротичної патології.

Дуже цікавими виявилися дані щодо гендерної характеристики осіб з невротичними розладами та без них з точки зору антропології. Для аналізу особливостей досліджуваних груп був вивчений розподіл всередині кожної групи не лише за антропологічним типом, але й за статтю його носіїв. Отримані внаслідок цього розподілу результати наведено в табл. 3.

Дані табл. 3 свідчать, що гендерна структура досліджуваних популяцій з точки зору приналежності до певного антропологічного комплексу має яскраві особливості, подекуди спільні для осіб з невротичною патологією та загальною популяції, а подекуди відмінні.

До спільних особливостей гендерної структури досліджуваних груп з урахуванням приналежності до антропологічного типу можна зарахувати передусім абсолютне переважання жінок над чоловіками для альпійського (88,89 % в основній та 85,71 % у контрольній групах) та біломоро-балтійського (90,91 % в основній та 82,35 % у контрольній групах) типів. Зворотна пропорція, тобто абсолютне переважання чоловіків над жінками, була притаманною представникам динарського антропологічного типу в обох групах (75,00 % в основній та 81,82 % у контрольній). За цим по-

Таблиця 3. Розподіл осіб з невротичними розладами (основна група) та без них (контрольна група) за домінуючим антропологічним типом і статтю

Антропологічний тип	Усього		Чоловіки		Жінки	
	абс. ч.	(M±m) %	абс. ч.	(M±m) %	абс. ч.	(M±m) %
<i>Основна група</i>						
Альпійський	27	20,77±3,57	3	11,11±6,16	24	88,89±6,16
Арменодний	11	8,46±2,25	5	45,45±15,75	6	54,55±15,75
Атланти-балтійський	18	13,85±3,04	7	38,89±11,82	11	61,11±11,82
Біломоро-балтійський	11	8,46±2,25	1	9,09±9,09	10	90,91±9,09
Динарський	16	12,31±2,89	12	75,00±11,18	4	25,00±11,18
Індо-афганський	2	1,54±1,08	–	–	2	100,00
Лапоноідний	6	4,62±1,85	–	–	6	100,00
Палеоевропейський	14	10,77±2,73	6	42,86±13,73	8	57,14±13,73
Середземноморський	25	19,23±3,47	9	36,00±9,80	16	64,00±9,80
<b>Усього</b>	<b>130</b>	<b>100,00</b>	<b>43</b>	<b>33,08±4,14</b>	<b>87</b>	<b>66,92±4,14</b>
<i>Контрольна група</i>						
Альпійський	28	21,54±3,62	4	14,29±6,74	24	85,71±6,74
Арменодний	5	3,85±1,69	4	80,00±20,00	1	20,00±20,00
Атланти-балтійський	8	6,15±2,25	5	62,50±18,30	3	37,50±18,30
Біломоро-балтійський	17	13,08±2,97	3	17,65±9,53	14	82,35±9,53
Динарський	22	16,92±3,30	18	81,82±8,42	4	18,18±8,42
Індо-афганський	5	3,85±1,69	2	40,00±24,50	3	60,00±24,50
Лапоноідний	5	3,85±1,69	2	40,00±24,50	3	60,00±24,50
Палеоевропейський	20	15,39±3,18	9	45,00±11,41	11	55,00±11,41
Середземноморський	21	16,15±3,24	8	38,10±10,86	13	61,90±10,86
<b>Усього</b>	<b>130</b>	<b>100,00</b>	<b>54</b>	<b>41,54±4,34</b>	<b>76</b>	<b>58,46±4,34</b>

казником динарський тип відрізнявся від усіх інших антропологічних типів взагалі. Розподіл за статтю всередині інших антропологічних типів у контрольній групі (за виключенням арменодного, але загальна кількість його представників була надто малою для того, щоб виявити певну тенденцію) був більш або менш рівномірним.

Пояснити явище існування переважно «жіночих» або «чоловічих» антропологічних типів у загальній популяції можна за допомогою припущення, що певний комплекс морфологічних ознак може успадковуватися у першу чергу за материнською або за батьківською відповідно лініями таким чином, що сини з більшою ймовірністю успадковують антропоморфологічні особливості передусім батька (або предків за чоловічою лінією), тоді як дочки – антропоморфологічні особливості матері (або

предків за жіночою лінією). Однак це припущення потребує ґрунтовних досліджень великих виборок загальної популяції, що не входило до завдань нашого дослідження.

Переходячи до відмінностей антропологічно-гендерної структури досліджуваних груп між собою, слід звернути особливу увагу на гендерний розподіл всередині атланти-балтійського та лапоноідного антропологічних типів. У групі осіб з невротичними розладами атланти-балтійського типу вірогідно вищою була представленість жінок: 11 (61,11 %) жінок і 7 (38,89 %) чоловіків на відміну від відповідних показників у контрольній групі: 3 (37,50 %) жінки та 5 (62,50 %) чоловіків.

Підгрупа осіб з невротичними розладами лапоноідного типу складалася виключно з жінок (6 осіб), у той час як підгрупа осіб відповідного типу в контрольній групі налічувала

2 (40,00 %) чоловіки та 3 (60,00 %) жінки. Особи з невротичними розладами індо-афганського типу (2) також були виключно жіночої статі (у порівнянні з 2 (40,00 %) чоловіками та 3 (60,00 %) жінками відповідного типу в контрольній групі), однак розмір останньої підгрупи є занадто малим для урахування її в аналізі.

Таким чином, на підставі отриманих результатів можна припустити, що для таких мінорних антропологічних типів, як атлантико-балтійський та лапоноїдний, які самі по собі відрізняються більш високим показником наявності невротичних розладів порівняно з контрольною групою, додатковим чинником ризику розвитку невротичної патології може бути жіноча стать. Те саме може стосуватися й інших мінорних типів (арменоїдного та індо-афганського), але для висловлювання обґрунтованих припущень необхідно подальше обстеження для збільшення кількості осіб, які є носіями відповідних антропологічних комплексів.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що чинником ризику розвитку невротичної патології може бути приналежність особи до мінорних антропологічних типів (зокрема, атлантико-балтійського й арменоїдного), які мало представлені або взагалі майже відсутні у загальній популяції. Разом з цим, виділено антропологічні комплекси (біломоро-балтійський та палеоевропейський), які були вірогідно менш представлені в групі осіб з невротичною патологією порівняно із загальною популяцією. Це дозволяє припустити, що приналежність до згаданих антропологічних типів є чинником антиризiku розвитку невротичної патології.

Антропоморфологічні характеристики, як виявилось, пов'язані й з певними гендерними особливостями. Важливим результатом дос-

лідження стало визначення відмінностей у гендерній структурі популяції пацієнтів з невротичною патологією в залежності від антропологічного типу. Привертає увагу абсолютне кількісне переважання жінок над чоловіками у носіїв біломоро-балтійського й альпійського антропоморфологічних комплексів, а також виражене кількісне переважання чоловіків над жінками у носіїв динарського антропокомплексу, при цьому такий розподіл був властивий не лише для групи пацієнтів з невротичними розладами, але й для загальної популяції, що, безумовно, слід враховувати при аналізі отриманих даних. З іншого боку, вдалося виявити й антропокомплекси, гендерна структура яких в популяції осіб з невротичною патологією вірогідно відрізнялася від такої в загальній популяції. Це стосується атлантико-балтійського й лапоноїдного антропологічних типів, значно вищий відсоток жінок серед пацієнтів з невротичними розладами. Тож можна припустити, що в досліджуваній популяції жіноча стать для представників цих типів є чинником ризику формування невротичної патології, на додачу до того, що атлантико-балтійський тип, зокрема, сам по собі відрізняється вірогідно вищим показником у популяції осіб з невротичною патологією.

Отримані дані продемонстрували важливість вивчення антропоморфологічних особливостей для розуміння проблем формування невротичної патології та чинників ризику її розвитку. Подальше розширення й поглиблення фактологічної бази, дослідження взаємовідношень між антропоморфологічними, фізіологічними, психофізіологічними та клініко-психопатологічними характеристиками осіб, хворих на невротичну патологію, стане основою як для підтвердження та прояснення описаних зв'язків, так і для виявлення нових тенденцій і закономірностей.

## Література

1. *Baker J.R.* Race / J.R. Baker. – New York and London: Oxford University Press, 1974. – 623 p.
2. *Алексеев В.П.* География человеческих рас / В.П. Алексеев. – М.: Мысль, 1974. – 352 с.
3. *Хрисанфова Е.Н.* Антропология / Е.Н. Хрисанфова, И.В. Перевозчиков. – М.: Изд-во МГУ, 1991. – 320 с.
4. *Морфология человека.* Учеб. пособие. – 2-е изд., перераб., доп. / под ред. Б.А. Никитюка, В.П. Чтецова. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 344 с.
5. *Алексеева Т.И.* Проблема биологической адаптации и охрана здоровья населения / Т.И. Алексеева // Антропология – медицине. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – С. 16–36.



6. *Леутин В.П.* Функциональная асимметрия мозга и незавершенная адаптация: Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / В.П. Леутин, Е.И. Николаева, Е.В. Фомина. – М.: Научн. мир, 2009. – 836 с.
7. Prevalence of depression by race/ethnicity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III / S.A. Riolo, T.A. Nguyen, J.F. Greden, C.A. King // *Am. J. Public Health.* – 2005. – Vol. 95, № 6. – P. 998–1000.
8. *Anderson E.R.* Race/ethnicity and internalizing disorders in youth: A review / E.R. Anderson, L.C. Mayes // *Clin. Psychology Review.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 338–348.
9. Common mental disorders and ethnicity in England: the EMPIRIC Study / S. Weich, J.Y. Nazroo, K. Sproston, et al. // *J. Psychol. Medicine.* – 2004. – Vol. 34. – P. 1543–1551.
10. Refining clinical phenotypes by contrasting ethnically different populations with schizophrenia from Australia, India and Sarawak / D. McLean, S. John, R. Barrett, et al. // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 196, № 2–3. – P. 194–200.
11. *Kurian A.K.* Racial and ethnic differences in cardiovascular disease risk factors: a systematic review / A.K. Kurian, K.M. Cardarelli // *J. Ethn. Dis.* – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 143–152.
12. *Moellersen S.* Ethnicity as a variable in mental health research: a systematic review of articles published 1990–2004 / S. Moellersen, A. Holte // *Nord. J. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 62, № 4. – P. 322–328.
13. Cross-national comparison of prevalence of symptoms of neurotic disorders in older people in two community samples / P. Saz, J.R. Copeland, C. de la Camara, et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1995. – Vol. 91, № 1. – P. 18–22.
14. *Ожева Р.Ш.* Эколого-физиологические и этнические особенности адаптивных реакций организма подростков к условиям Северо-Кавказского региона: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 03.03.01, 14.03.03 / Р.Ш. Ожева; ФГБОУ «Российский университет дружбы народов». – М., 2012. – 33 с.
15. *Nielsen T.R.* Comparison of performance on three neuropsychological tests in healthy Turkish immigrants and Danish elderly / T.R. Nielsen, A. Vogel, G. Waldemar // *Int. Psychogeriatr.* – 2012. – Vol. 24, № 9. – P. 1515–1521.
16. Culture sensitive analysis of psychosomatic complaints in migrants in Germany / I. Bermejo, L. Nikolaus, L. Kriston, et al. // *Psychiatr. Prax.* – 2012. – Vol. 39, 4. – P. 157–163.
17. Crosscultural aspects of bipolar disorder: results of a comparative study between French and Tunisian patients / S. Douki, F. Nacef, T. Triki, J. Dalery // *Encephale.* – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 194–200.
18. *Escobar J.I.* Diagnostic bias: racial and cultural issues / J.I. Escobar // *Psychiatr. Serv.* – 2012. – Vol. 63, № 9. – P. 847.
19. Diagnostic validity across racial and ethnic groups in the assessment of adolescent DSM-IV disorders / J.G. Green, M.J. Gruber, R.C. Kessler, et al. // *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 311–320.
20. Ethnic and migrational impact on the clinical manifestation of depression / E.A. Deisenhammer, M. Coban-Basaran, A. Mantar, et al. // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 47, № 7. – P. 1121–1129.
21. Depression treatment patterns among women veterans with cardiovascular conditions of diabetes / U. Sambamoorthi, C. Shen, P. Findley, et al. // *J. World Psychiatry.* – 2010. – Vol. 9. – P. 177–182.
22. *Pickett Y.R.* Racial differences in antidepressant use among older home health care patients / Y.R. Pickett, J. Weismann, M.L. Bruce // *Psychiatr. Serv.* – 2012. – Vol. 63, № 8. – P. 827–829.
23. Racial differences in syndromal and subsyndromal depression in an older urban population / C.I. Cohen, C. Magai, R. Yaffee, I. Walcott-Brown // *Psychiatr. Serv.* – 2005. – Vol. 56, № 12. – P. 1556–1563.
24. *Stein J.D.* Social anxiety disorder in the West and in the East / J.D. Stein // *Annals of Clinical Psychiatry.* – 2009. – Vol. 21, № 2. – P. 109–117.
25. *Hofmann S.G.* Cultural aspects in social anxiety and social anxiety disorder / S.G. Hofmann, M.A. Anu Asnaani, D.E. Hinton // *J. Depression and Anxiety.* – 2010. – Vol. 27, № 12. – P. 1117–1127.
26. *North C.S.* Examining a comprehensive model of disaster-related posttraumatic stress disorder in systematically studied survivors of 10 disasters / C.S. North, J. Oliver, A. Pandya // *Am. J. Public Health.* – 2012. – Vol. 102, № 10. – P. 40–48.

27. *Hirth J.M.* Racial/ethnic differences in depressive symptoms among young women / J.M. Hirth, A.B. Berenson // *J. Women's Health*. – 2012. – Vol. 21, № 9. – P. 966–974.
28. Psychosis and suicide risk by ethnic origin and history of migration in the Netherlands / F. Ter-morshuizen, A.I. Wierdsma, E. Visser, et al. // *Schizophr. Res.* – 2012. – Vol. 138, № 2–3. – P. 268–273.
29. *Балаганова Т.Б.* Етнокультуральні особливості психічних розладів у бурят : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Б. Балаганова. – Новосибірськ, 2006. – 16 с.
30. *Fung W.L.A.* Ethnicity and mental health: the example of schizophrenia and related psychoses in migrant populations in the Western world / W.L.A. Fung, D. Bhugra, P.B. Jones // *J. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 8, № 9. – P. 335–341.
31. *Вербенко Н.В.* Очерки этнической психиатрии / Н.В. Вербенко; под ред. проф. В.П. Самохвалова // Приложение к «Таврическому журналу психиатрии». – Симферополь: Доля, 2007. – 240 с.
32. *Вербенко В.А.* Клинико-нейробиологические аспекты этнопсихиатрического понимания кататонической шизофрении / В.А. Вербенко, Н.В. Вербенко // *Таврический журнал психиатрии*. – 2002. – Т. 6, № 21. – С. 45–50.
33. Депресивні матері та їх діти (Огляд літератури) / А.М. Бачериков, Е.Г. Матузок, К.В. Харіна та ін. // *Укр. вісник психоневрології*. – 2011. – Т. 19, Вып. 4 (69). – С. 42–44.
34. *Сойко В.В.* Етнокультуральные факторы патоморфоза психических расстройств при эпилепсии / В.В. Сойко // *Укр. вісник психоневрології*. – 2005. – Т. 13, Вып. 4 (45). – С. 65–68.
35. *Волошин П.В.* Вплив на регіональні особливості розповсюдженості алкогольної залежності національних та релігійних традицій буття народів України / П.В. Волошин, О.С. Кутіков // *Укр. вісник психоневрології*. – 2000. – Т. 8, Вып. 1 (23). – С. 7–9.
36. *Волошина Н.П.* Сравнительная клиническая характеристика дебютов при рецидивирующем течении рассеянного склероза в Западном и Восточном регионах Украины / Н.П. Волошина, Т.И. Негрич, Т.В. Негреба и др. // *Укр. вісник психоневрології*. – 2007. – Т. 15, Вып. 2 (51). – С. 6–9.
37. *Тишков В.А.* Этнос или этничность? [Электронный ресурс] / В.А. Тишков. – Режим доступа: [http://valerytishkov.ru/cntnt/publikacii3/publikacii/etnos\\_ili\\_.html](http://valerytishkov.ru/cntnt/publikacii3/publikacii/etnos_ili_.html)
38. *Марута Н.О.* Антропологічна політиповість та етногенетичні чинники у дослідженні механізмів неврозогенезу / Н.О. Марута, О.С. Кутіков // *Укр. вісник психоневрології*. – 2012. – Т. 20, Вып. 3 (72). – С. 200.
39. Сучасні механізми неврозогенезу та їх психотерапевтична корекція / Н.О. Марута, Т.В. Панько, І.О. Явдак та ін. // *Ibid.* – С. 200–201.
40. *Леутин В.П.* Функциональная асимметрия мозга и адаптация / В.П. Леутин // *Функциональная межполушарная асимметрия*; под ред. Н.Н. Боголепова, В.Ф. Фокина. – М.: Научный мир, 2004. – 728 с.
41. *Караваева Т.А.* Патоморфоз невротических расстройств, их психотерапия и её правовое регулирование : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.06; 19.00.04 / Т.А. Караваева : СПб. НИПИ им. В.М. Бехтерева. – СПб., 2011. – 57 с.
42. *Марута Н. А.* Эмоциональные нарушения при невротических расстройствах / Н.А. Марута. – Харьков: Арсис, 2000. – 160 с.
43. *Сарсембаев К.Т.* Неврозы (предболезнь, динамика, исходы) / К.Т. Сарсембаев, М.А. Лебедев. – М.: Медицина, 2007. – 191 с.
44. Economic costs of neuroticism: A population-based study / P. Cuijpers, F. Smit, B.W. Penninx, et al. // *Archives of General Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67, № 10. – P. 1086–1093.
45. *Марута Н.О.* Особливості потребово-емоційної сфери у хворих похилого віку на тривожно-депресивні розлади з суїцидальним ризиком / Н.О. Марута, І.О. Явдак, О.С. Череднякова // *Укр. вісник психоневрології*. – 2011. – Т. 19, Вып. 3 (68). – С. 50–53.
46. *Семікіна О.С.* Деякі клінічні предиктори терапевтичної ефективності у хворих на неврастенію / О.С. Семікіна // *Укр. вісник психоневрології*. – 2006. – Т. 14, Вып. 4 (49). – С. 64–66.
47. *Проскуріна Т.Ю.* Особливості лікування депресивних невротичних розладів, коморбідних з тривогою, у підлітків / Т.Ю. Проскуріна // *Укр. вісник психоневрології*. – 2009. – Т. 17, Вып. 1 (58). – С. 48–51.

48. *Панько Т.В.* Принципи діагностики та терапії тривожно-фобічних розладів у жінок / Т.В. Панько // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, Вып. 4 (49). – С. 59–62.
49. *Бахтеєва Т.Д.* Роль социально-психологических факторов в невротогенезе у женщин / Т.Д. Бахтеєва // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14. – Вып. 2 (47). – С. 36–40.
50. *Дяченко В.Д.* Антропологічний склад українського народу / В.Д. Дяченко. – К.: Наук. думка, 1965. – 126 с.
51. *Дяченко В.Д.* Антропологічна характеристика населення Поділля. Історико-етнографічне дослідження / В.Д. Дяченко, С.П. Сегеда. – К.: Вид. незал. культ. центру «Доля», 1994. – С. 69–74.
52. Етнографія України / за ред. С.А. Макаруча. – Львів: Світ, 2004. – 520 с. (Розділ «Антропологічні риси українців». – С. 147–159).
53. *Сегеда С.П.* Антропологія: навч. посібник / С.П. Сегеда. – К.: Либідь, 2001. – 336 с.
54. *Старовойтова Р.А.* Этническая геногеография Украинской ССР / Р.А. Старовойтова. – К.: Наук. думка, 1979. – 142 с.
55. *Сегеда С.П.* Антропологічний склад українського народу: етногенетичний аспект : автореф. дис. ... докт. істор. наук: 07.00.05, 03.00.14 / Сегеда С.П.; Інститут мистецтвознавства, фольклористики та етнології ім. М.Т. Рильського НАН України. – К., 2002. – 35 с.
56. *Чорний С.М.* Національний склад населення України в ХХ сторіччі / С.М. Чорний. – К.: ДНВП «Картографія», 2001. – 88 с.
57. Етнонаціональна структура українського суспільства: Довідник / В.Б. Євтух, В.П. Трощинський, К.Ю. Галушко, К.О. Чернова. – К.: Наук. думка, 2004. – 344 с.
58. *Прудникова А.С.* Брачная структура и потоки генов в населении мегаполисов / А.С. Прудникова // Матер. Всероссийск. научн. конф. «Актуальные проблемы генетики и молекулярной биологии»: тезисы докладов (24–28 сент. 2012, г. Уфа). – Уфа: Башкирский ГАУ, 2012. – С. 5–6.
59. Impact of ethnic density on adult mental disorders: narrative review / R.J. Shaw, K. Atkin, L. Becares, et al. // Brit. J. Psychiatry. – 2012. – Vol. 201, № 1. – P. 11–19.
60. Risk of schizophrenia in relation to parental origin and genome-wide divergence / C.B. Pedersen, D. Demontis, M.S. Pedersen, et al. // Psychol. Med. – 2012. – Vol. 42, № 7. – P. 1515–1521.
61. *Бунак В.В.* Антропометрия. Практический курс / В.В. Бунак. – М.: Учпедгиз, 1941. – 367 с.

**А.Е. Кутиков**

**АНТРОПОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР В ФОРМИРОВАНИИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ:  
ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИИ ХАРЬКОВСКОГО РЕГИОНА**

В контексте современных данных о влиянии морфофизиологической гетерогенности на характеристики психоневрологических патологий в различных человеческих популяциях в статье рассматривается роль антропологической политипичности в формировании невротических расстройств. На основании результатов исследования пациентов с невротической патологией Харьковского региона выявлены и описаны особенности антропоморфологической структуры данной группы в сравнении с общей популяцией.

**Ключевые слова:** невротические расстройства, морфофизиологическая гетерогенность, антропологический тип.

**О.Ye. Kutikov**

**ANTHROPOLOGICAL FACTOR IN FORMATION OF NEUROTIC DISORDERS: POSING THE PROBLEM  
AND INVESTIGATIONS OF THE POPULATION OF KHARKIV REGION**

In the context of contemporary data about impact of human morphophysiological heterogeneity on characteristics of psychoneurological pathologies in various populations this article poses a problem of the role of an anthropological polytypicality in formation of neurotic disorders. On the base of studies of patients with neurotic pathology from Kharkiv region peculiarities of the anthropomorphological structure of this group were defined and described in comparison with the general population.

**Key words:** neurotic disorders, morphophysiological heterogeneity, anthropological type.

Поступила 13.02.15

УДК 616.853-039.31:616.839-08

*И.С. Петухова**Харьковская медицинская академия последипломного образования***ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПАРОКСИЗМЫ В ВИДЕ ПАНИЧЕСКИХ АТАК  
У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ**

У больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией с паническими атаками, а также с паническими атаками без эпилептических приступов, находившихся в состоянии клинической декомпенсации, обнаружено статистически достоверное парасимпатическое влияние центральной вегетативной нервной системы. В связи с этим всем больным необходимо проводить обследование вегетативного обеспечения деятельности с последующей медикаментозной коррекцией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, панические атаки, вегетативные нарушения, парасимпатическое превалирование, лечение.

Эпилепсия является наиболее распространенным заболеванием головного мозга и составляет 0,3–2,0 % в популяции.

Последнее десятилетие характеризуется небывалым прогрессом эпилептологии. Прежде всего это касается усовершенствования методов лечения, что позволяет при правильном подходе не менее 70 % лиц с эпилептическими расстройствами обеспечить полную ремиссию с социальной адаптацией и высоким уровнем жизни, а у остальных 30 % достичь значительного улучшения [1].

Однако изучению вегетативных нарушений при эпилепсии с сочетанием вегетативных пароксизмов типа панических атак уделено недостаточно внимания, что затрудняет диагностику и лечение больных эпилепсией. Такие больные требуют комплексного лечения с применением помимо противосеизмических препаратов ряда других [2–9]. В связи со сказанным целью настоящей работы явилось изучение вегетативных нарушений у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией с паническими атаками и без них и разработка методов медикаментозной коррекции.

**Материал и методы.** Обследовано 42 больных (30 мужчин и 12 женщин), разделенных на три группы. Первую группу составили 19 больных с сочетанием эпилепсии и панических атак (частота эпилептического припадка 2–3 раза в месяц и панических атак 1–2 раза в месяц); 2-ю – 12 больных с пани-

ческими атаками без эпилептических припадков (частота панических атак – 1 раз в месяц); 3-ю – 11 больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией, находившихся в состоянии стойкой клинической декомпенсации.

Изучали исходный вегетативный тонус по опроснику и стандартно установленной схеме [5] и вегетативное обеспечение деятельности организма в ответ на функциональные нагрузки: составление слов из семи букв в течение 2 мин, ортоклиностагическая проба, физическая нагрузка (20 приседаний). При этом измеряли фоновую частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) с последующим подсчетом индекса Кердо (ВИ) по формуле

$$ВИ = \frac{(1 - D)}{ЧСС} \cdot 100,$$

где D – величина диастолического давления; ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 мин.

Если ВИ = 0, то вегетативное равновесие (эйтония) полное; отрицательное значение ВИ свидетельствует о превалировании парасимпатического звена, положительное – о симпатическом влиянии надсегментарной вегетативной нервной системы.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы показало, что у больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией с сочетанием вегетативных пароксизмов типа панических атак и с

© И.С. Петухова, 2015

паническими атаками при неоднократном обследовании была выявлена парасимпатическая направленность вегетативной регуляции.

На примере результатов исследований больных 1-й группы прослеживалась динамика вегетативного обеспечения деятельности в постприступном периоде. Оказалось, что сразу после эпилептического приступа или приступа панической атаки еще сохраняется максимальное отрицательное значение индекса Кердо, свидетельствующее о превалировании парасимпатического влияния, которое в последующем сменяется либо минимальным его значением, либо эйтонией, либо даже минимальным положительным значением индекса Кердо, а значит симпатическим влиянием.

Анализ результатов исследований больных 2-й группы позволил детально проследить динамику вегетативного обеспечения деятельности в доприступном периоде в связи с тем, что у этих больных не наблюдалось эпилептических приступов. Выявлено статистически достоверное постепенное нарастание парасимпатического влияния с максимальным его значением незадолго (за 3–4 дня) до панической атаки.

Для больных 3-й группы, находившихся в состоянии стойкой клинической компенсации, характерно колебание вегетативного обеспечения деятельности от минимальных отрицательных значений индекса Кердо, свидетельствующих о некотором парасимпатическом влиянии, до минимальных положительных значений, свидетельствующих о некотором симпатическом влиянии. У части больных этой группы была отмечена и эйтония – полное вегетативное равновесие. Причем, чем более длительный светлый промежуток от момен-

та последнего припадка, тем чаще отмечается эйтония либо незначительное симпатическое влияние, свидетельствующее о состоянии клинической компенсации.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что у больных с сочетанием симптоматической локально обусловленной эпилепсии и панических атак, у больных с паническими атаками без эпилептических припадков, находившихся в состоянии клинической декомпенсации (1-я и 2-я группы), отмечено превалирование парасимпатического звена центральной вегетативной нервной системы. У большинства больных 3-й группы с симптоматической локально обусловленной эпилепсией, находившихся в состоянии клинической компенсации, регистрировали эйтонию, незначительную симпатикотонию либо парасимпатикотонию.

Выявленные нарушения вегетативного обеспечения деятельности, свидетельствующие о клинической декомпенсации-компенсации, отражают недостаточность вегетативного обеспечения деятельности и указывают на большую роль центральной вегетативной нервной системы в сложном патогенезе пароксизмальных состояний.

В этой связи всем больным эпилепсией с паническими атаками рекомендовано проводить исследование вегетативного обеспечения деятельности и в зависимости от полученных результатов – медикаментозную коррекцию в виде дополнительного курса препаратом Ноофен по 0,25 г 3 раза в сутки на протяжении 4-х недель, с последующим уменьшением дозы до 0,25 г 2 раза в сутки 2 месяца на фоне базовых антиэпилептических препаратов, что, несомненно, улучшит качество жизни больных.

## Литература

1. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии / Л.Р. Зенков. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 7.
2. Дзяк Л.А. Эпилепсия / Л.А. Дзяк, Л.Р. Зенков, А.Г. Кириченко. – К.: Книга-плюс, 2001. – С. 168.
3. Состояние цереброваскулярной реактивности и вегетативного обеспечения у больных эпилепсией / А.Е. Дубенко, В.И. Калашников, Г.Ф. Череватенко И.С. Петухова // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 3 (13). – С. 66–71.
4. *Карлов В.А.* Пароксизмальная активность и нарушение качества вегетативной регуляции в патогенезе пароксизмальных состояний / В.А. Карлов, В.В. Гнездицкий, С.В. Кудрявцева // Нервные болезни. – 2010. – № 2. – С. 2–6.
5. *Вейн А.М.* Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн. – М.: Медицина, 1998. – С. 349.

6. Кудрявцева С.В. Эпилепсия в сочетании эпилептических приступов с вегетативными пароксизмами: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Кудрявцева. – М., 2006. – 16 с.
7. Броун Т. Эпилепсия. Клиническое руководство / Т. Броун, Г. Холмс. – М.: БИНОМ, 2006. – С. 166–179.
8. Мерцалов В.С. Результаты изучения проблемы эпилепсии с позиции системного подхода / В.С. Мерцалов // Неврологические аспекты. – Казань. – 1993. – Т. XXV, Вып. 1–2. – С. 51–54.
9. Martin A. Samuels. Неврология / А. Martin Samuels. – М.: Медицина, 1997. – С. 3–4.

**I.C. Петухова**

**ВЕГЕТАТИВНІ ПАРОКСИЗМИ У ВИГЛЯДІ ПАНІЧНИХ АТАК У ХВОРИХ ЕПІЛЕПСІЄЮ І ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ**

У хворих симптоматичною локально обумовленою епілепсією з панічними атаками, а також з панічними атаками без епілептичних нападів, що знаходилися в стані клінічної декомпенсації, виявлений статистично достовірний парасимпатичний вплив центральної вегетативної нервової системи. У зв'язку з цим усім хворим необхідно проводити обстеження вегетативного забезпечення діяльності з подальшою медикаментозною корекцією.

**Ключові слова:** епілепсія, панічні атаки, вегетативні порушення, парасимпатичне переважання, лікування.

**I.S. Petukhova**

**VEGETATIVE PAROXYSMAS PANICKY ATTACKS FOR PATIENTS BY EPILEPSY AND THEIR MEDICAMENTAL CORRECTION**

Patients with symptomatic epilepsy caused by a locally panic attack and the panic attack without epileptic seizures, were in a state of clinical decompensation, was discovered statistically significant influence of the central parasympathetic autonomic nervous system. Therefore, all patients should conduct a survey of vegetative support activities with the next medical correction.

**Key words:** epilepsy, panic attacks, autonomic disorders, parasympathetic prevalence, treatment.

*Поступила 13.02.15*

## АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.3-008.6-037

*Т.О. Лоскутова*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

### ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ, ЗУМОВЛЕНОЇ ТРОМБОФІЛІЄЮ

Робота присвячена розробці способів прогнозування розвитку преєклампсії, зумовленої тромбофілією, для визначення вагітних групи ризику. Було обстежено 177 жінок в III триместрі вагітності, з них 133 з преєклампсією різного ступеня тяжкості і 44 з неускладненим перебігом вагітності. Обґрунтовано способи прогнозування розвитку преєклампсії, що засновані на дослідженні стану системи гемостазу, визначенні генних поліморфізмів: PAI-1 (675 5G/4G), фібриногену  $\beta$  (455 G  $\rightarrow$  A), ангіотензиногену II (235 M  $\rightarrow$  T); рівня антитіл до  $\beta_2$  глікопротеїну-1 та коефіцієнта атерогенності. Запропоновані способи дозволяють визначити сукупний внесок кожного з маркерів і ймовірність розвитку преєклампсії.

**Ключові слова:** вагітність, преєклампсія, тромбофілія, поліморфізм генів, прогнозування, група ризику.

Преєклампсія є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства. Це пов'язане з високою частотою даної патології вагітності (2–8%), що не має тенденції до зниження. Існує ряд факторів, які значно збільшують ризик розвитку преєклампсії у вагітних. Це плацентарна ішемія, імунна дезадаптація, підвищений вміст ліпопротеїнів низької щільності, оксидативний стрес [1, 2]. Крім того, до розвитку преєклампсії залучений ряд генів схильності, які регулюють різноманітні функції ендотелію. Генетичний компонент може складати до 50% усіх факторів, що впливають на розвиток захворювання [1, 3]. Останнім часом дискутується роль антифосфоліпідного синдрому і генетичних форм тромбофілії (мутації в генах фактора V Leiden, протромбіну 20210 G $\rightarrow$ A, метилентетрагідрофолатредуктази 677 C $\rightarrow$ T (MTHFR), поліморфізм 455 G $\rightarrow$ A гена фібриногену  $\beta$  (FGB) і 4G/5G гена інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1)) в патогенезі преєклампсії [1, 4–6]. Перераховані фактори впливають у сукупності і зазвичай справляють потенціюючий ефект на перебіг вагітності.

Пошук маркерів, які асоціюються з розвитком преєклампсії, важливий для розумін-

ня патогенезу, лікування та профілактики захворювання. Існуючі способи прогнозування преєклампсії у вагітних з патологічними генними поліморфізмами [1, 5] не дозволяють визначити ймовірність розвитку преєклампсії і, крім того, врахувати можливість сукупного впливу факторів ризику.

Метою дослідження була розробка способів прогнозування розвитку преєклампсії, обумовленої тромбофілією для визначення вагітних групи ризику.

**Матеріал і методи.** Було обстежено 177 вагітних, серед яких 133 жінки сформували дослідну групу дослідження. Критерієм включення до групи була наявність преєклампсії, ступінь тяжкості якої оцінювали згідно з Наказом МОЗ України від 31.12.04 № 676 [3]. Першу дослідну групу сформували 64 вагітні з гестаційною артеріальною гіпертензією або преєклампсією легкого ступеня, 2-гу – 69 вагітних з преєклампсією середнього або важкого ступеня тяжкості. Контрольну (3-тю) групу склали 44 вагітні в III триместрі з фізіологічним перебігом вагітності.

Визначення D-димеру в плазмі крові проводили на підставі імунотурбодиметричного аналізу за допомогою латекс-тесту Tina-quant

© Т.О. Лоскутова, 2015

а D-Dimer (Roche Diagnostics, США) на системі Roche/Hitachi Cobas c 6000.

Дослідження генетичних поліморфізмів проводили шляхом алейлспецифічної полімеразної ланцюгової реакції з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3%-вому агарозному гелі. Використовували комплект реагентів SNP-експрес виробництва НВФ «Літех» (Росія) для визначення генетичних поліморфізмів факторів згортання крові і фібринолізу (1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 675 5G/4G PAI-1, 455 G→A FGB), ендотеліальної дисфункції (192 Q→R параоксонази 1 (PON-1), 677 C→T MTHFR та регулятора артеріального тиску (235 M→T ангіотензиногену II (AGT)).

Визначення сумарних антитіл класів IgM і IgG до  $\beta_2$  глікопротеїну I (ГПІ) проводили методом непрямого твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) у сироватці крові за допомогою реагентів виробництва Orgentec Diagnostica GmbH (Німеччина). Кількість антитіл класів IgM, IgG, IgA до  $\beta_2$  ГПІ вважається підвищеною, якщо перевищує 8 Од/мл.

Визначення концентрації загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові проводили в автоматичному режимі на аналізаторі Biochemistry Analyzer 88 з використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» (Lachema-Pliva, Чехія). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою  $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$ .

Статистичну обробку результатів дослідження проводили із використанням критеріїв Шапіро–Уїлка, Колмогорова–Смирнова, Манна–Уїтні, Фішера,  $\chi^2$  з поправкою Єйтса, непарного t-тесту. Для побудови математичних моделей прогнозу застосовували метод максимальної правдоподібності. Для оцінки зв'язку між впливом і результатом проводили оцінювання відносного ризику (RR – relative risk) та відношення шансів (OR – odds ratio) з розрахунком 95%-вого довірчого інтервалу (ДІ) [7].

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що у вагітних з прееклампсією легкого ступеня превалюють такі генотипи ( $p_k < 0,05$ ): 235 TT в гені ANG II в 3,1 раза (28,12 %); 455 GA в гені фібриногену  $\beta$  в 1,76 раза (35,94 %); 675 5G/4G в гені PAI-1 в 1,58 раза (60,94 %).

Розрахунок показника OR підтвердив підвищення ризику прееклампсії легкого ступеня за наявності: мутації 235 TT в гені ANG II в 3,58 раза (95%-вий ДІ 1,18–10,9), поліморфізму 455 GA в гені фібриногену  $\beta$  в 4,26 раза (1,62–10,29), поліморфізму 675 5G/4G в гені PAI-1 в 2,43 раза (1,12–5,31).

У вагітних 2-ї групи збільшились наступні генотипи порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ): 235 TT ANG II в 2,87 раза (26,09 %); 455GA FGB в 2,83 раза (57,97 %); 675 4G/4G PAI-1 в 3,61 раза (24,64 %); 1691 GA фактора V Leiden в 4,04 раза (27,54 %); 677 TT MTHFR (13,04 %), 20210 GA протромбіну (15,94 %). Розрахунок OR показав, що ризик прееклампсії середнього або важкого ступеня тяжкості при мутації 235 TT по гену ANG II підвищено в 3,23 раза (95%-вий ДІ 1,09–9,8), поліморфізму 455 GA в гені FGB – в 5,13 раза (2,17–12,11), поліморфізму 675 4G/4G в гені PAI-1 – в 3,95 раза (1,17–13,36), гетерозиготної мутації 1691 GA в гені FVL – в 4,58 раза (1,36–15,3), гетерозиготної мутації 20210 GA гена протромбіну – в 17,05 раза (1,0–304,9).

Було визначено, що відмінними рисами прееклампсії середнього або важкого ступеня тяжкості від прееклампсії легкого ступеня є існування здебільшого патогенних поліморфізмів, а саме підвищення в 2,5 раза частоти мутації 1691 GA в гені фактора V Leiden (OR=3,09, 95%-вий ДІ 1,2–7,97), в 1,61 раза 455GA в гені фібриногену  $\beta$  (OR=4,26; 95%-вий ДІ 1,62–10,29) та зниження в 1,2 раза частоти гомозигот 20210 GG в гені протромбіну (OR=0,16, 95%-вий ДІ 0,4–0,59), в 2,32 раза частоти поєднань трьох і більше патологічних поліморфізмів у однієї вагітної (OR=3,33; 95%-вий ДІ 1,52–7,33), що призводить до більш тяжкого перебігу прееклампсії та переважання виникнення ускладнень.

Визначено, що для прееклампсії легкого ступеня притаманне підвищення кількості антитіл до  $\beta_2$  ГПІ в 1,3 раза [(5,25±0,3) Од/мл проти (4,02±0,23) Од/мл,  $p_k < 0,05$ ]. Для прееклампсії середнього або важкого ступеня характерно ( $p_k < 0,05$ ): підвищення кількості антитіл до  $\beta_2$  ГПІ в 1,62 раза [(6,52±0,46) Од/мл проти (4,02±0,23) Од/мл]. Між рівнем антитіл до  $\beta_2$  ГПІ та ступенем тяжкості прееклампсії встановлено прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,326$ ;  $p < 0,001$ ). Аналіз показників ліпідного обміну довів, що КА переважає в 1-й групі



(3,71±0,12) в 1,14 раза, у 2-й групі (3,99±0,16) в 1,29 раза над вмістом у контрольній групі (3,16±0,15;  $p<0,05$ ).

Аналіз початку прееклампсії та ускладнень гестації дозволив встановити, що для прееклампсії середнього або важкого ступеня (2-га група жінок) характерний ранній дебют (до 28-го тижня включно), який було констатовано в 3,7 раза частіше, ніж у жінок 1-ї групи ( $p<0,05$ ; OR=4,2; 95%-вий ДІ 1,4–12,5). Дистрес плода під час вагітності було діагностовано у 26,09 % жінок 2-ї групи, що в 5,73 раза переважає їх кількість у контрольній групі (4,55 %,  $p<0,05$ , OR=6,11; 95%-вий ДІ 1,53–24,3) та в 5,56 раза таку в 1-й групі (4,69 %,  $p<0,05$ , OR=6,31; 95%-вий ДІ 1,89–20,98). ЗРП в 2-й групі (23,2 %) реєстрували в 2,97 раза частіше, ніж у 1-й (7,81 %,  $p<0,05$ , OR=3,34; 95%-вий ДІ 1,19–9,38) та контрольній (0,0 %,  $p<0,05$ , OR=27,45; 95%-вий ДІ 1,6–470,49) групах.

Середній термін розродження вагітних з прееклампсією в 1,03 раза менше [(37,53±0,32) тижня,  $p<0,05$ ], передчасних пологів (17,19 %) більше ( $p<0,05$ ), пологів у строк (81,25 %) в 1,23 раза менше ( $p<0,05$ ), середня маса новонароджених [(3099±79,47) г] в 1,11 раза менше ( $p<0,05$ ), зріст [(50,98±0,44) см] в 1,02 раза менше ( $p<0,05$ ); оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині [(6,57±0,09) балів] у 1,06, а на 5-й хвилині [(7,64±0,08) балів] у 1,04 рази менше ( $p<0,05$ ), ніж у групі з фізіологічним перебігом вагітності.

В групі з прееклампсією середнього або важкого ступеня тяжкості порівняно з контрольною групою середній термін розродження [(34,01±0,32) тижня] в 1,14 раза менше ( $p<0,001$ ), частота передчасних пологів більше [(75,36 %,  $p<0,001$ ), пологів у строк в 4,06 раза менше (24,64 %,  $p<0,001$ ), оперативних розроджень в 1,77 раза більше (52,17 %,  $p<0,05$ ), середня маса новонароджених [(1905±92,82) г] в 1,81 раза менше ( $p<0,001$ ), зріст [(44,17±0,71) см] в 1,18 раза менше ( $p<0,001$ ); оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині [(5,53±0,24) балів] у 1,26 раза менше ( $p<0,001$ ), на 5-й хвилині [(6,55±0,27) балів] у 1,22 раза менше ( $p<0,001$ ). Перинатальні втрати склали 144,9 %, а основними несприятливими перинатальними наслідками були в 4,41 раза частіша затримка розвитку плода (27,54 %,  $p<0,001$ ), гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС (34,78 %,  $p<0,001$ ), синдром дихальних розладів (28,99 %,

$p<0,001$ ), анемія (27,54 %,  $p<0,001$ ), кон'югаційна жовтуха (11,59 %,  $p<0,05$ ), недоношеність, народження дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла.

Отже, необхідно виділяти два види гіпертензивних розладів під час вагітності: перший – це прееклампсія середнього або важкого ступеня, яка рано розпочинається та супроводжується загрозливими для життя матері та дитини ускладненнями, другий – це легка прееклампсія, у пізні терміни вагітності та без супутніх ускладнень. В розвитку цих, різних за терміном і перебігом, видів гіпертензивних розладів лежать різні етіологічні і патофізіологічні зміни. Розвиток прееклампсії на фоні існування спадкових видів тромбофілії пов'язаний з більш важким перебігом, раннім початком та розвитком загрозливих для життя матері і плода ускладнень.

Отримані дані підтвердили актуальність дослідження, дозволили визначити прогностичні маркери та створити математичні моделі для розрахунку імовірності розвитку прееклампсії [8, 9]. Як прогностичні критерії для першого способу прогнозування розвитку прееклампсії запропоновано розглядати: концентрацію D-димеру, поліморфізми в геномі людини: 675 5G/4G в гені PAI-1, поліморфізм 455 G→A FIB; рівень антитіл до  $\beta_2$  ГПІ та значення КА [9]. Застосувавши метод максимальної правдоподібності, розрахували функцію ризику, що мала вигляд

$$y = -11,74 + 6,25x_D + 0,80x_{KA} + 1,08x_{PAI} + 1,25x_{FIB} + 0,49x_{A\beta_2}, \quad (1)$$

де  $x_D$  – концентрація D-димеру;  $x_{KA}$  – значення коефіцієнта атерогенності;  $x_{A\beta_2}$  – кількість антитіл до  $\beta_2$  глікопротеїну 1;  $x_{PAI}$  – значення PAI-1,  $x_{FGB}$  – значення FGB. Значення  $x_{PAI}$  дорівнює 1, якщо ген нормальний; 2, якщо алейний поліморфізм гетерозиготний, та 3, якщо мутантний (патологічний) ген у гомозиготному стані; аналогічно  $x_{FGB}$  має значення 1, 2 і 3.

Ймовірність розвитку прееклампсії у вагітної розраховується за формулою

$$P(y) = P(x_D, x_{KA}, x_{PAI}, x_{FIB}, x_{A\beta_2}) = 1 / (1 + \exp\{-y\}) = 1 / (1 + \exp\{-(-11,74 + 6,25x_D + 0,80x_{KA} + 1,08x_{PAI} + 1,25x_{FIB} + 0,49x_{A\beta_2})\}). \quad (2)$$

Графік функції  $P(y) = 1 / (1 + \exp\{-y\})$  (формула 2) наведено на рис. 1. Значення  $P(0,765) = 0,683$  трактуємо як критичне, при перевищенні якого вагітну потрібно відносити до групи високого ризику розвитку прееклампсії. Чутли-

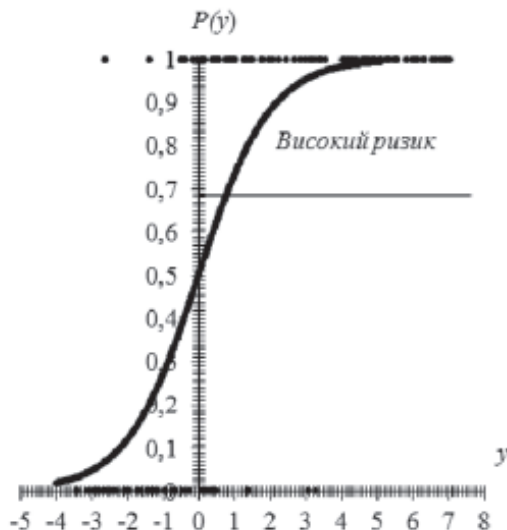


Рис. 1. Визначення ймовірності  $P(y)$  розвитку преєклампсії від значення  $y$  функції ризику. Формула (2)

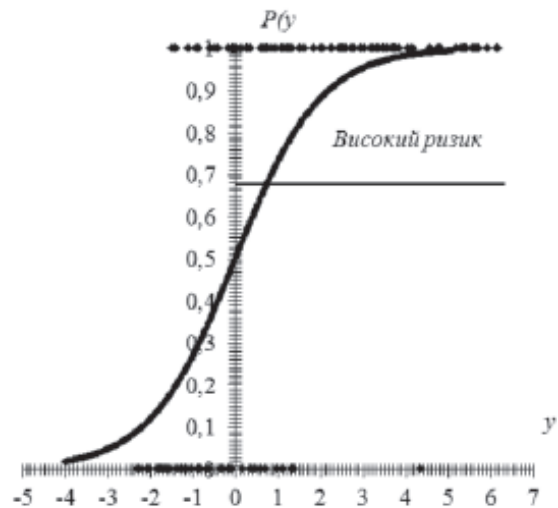


Рис. 2. Розрахунок ймовірності  $P(y)$  розвитку преєклампсії для вагітних з ГХ від значення  $y$  функції ризику. Формула (4)

вість запропонованої моделі становить 82,5 % (95%-вий ДІ 74,2–88,9 %), специфічність – 90,9 % (95%-вий ДІ 78,3–97,5 %). Значення статистики Hosmer-Lemeshow, що характеризує ступінь ухилення між прогнозованим числом і спостережуваним, становить 7,99; критичне значення статистики дорівнює 12,59 ( $p < 0,05$ ), що свідчить про відповідність моделі реальним даним.

Для вагітних з гіпертонічною хворобою доцільно використовувати спосіб прогнозування розвитку преєклампсії, при якому враховуються результати визначення алельного поліморфізму генів  $ANG\ II\ 235\ M \rightarrow T$ ,  $PAI-1\ 5G/4G$ , рівень антитіл до  $\beta_2$  ГПІ, концентрація D-димеру [9]. Використовуючи метод максимальної правдоподібності, розраховали функцію ризику, що мала вигляд

$$y = -7,00 + 5,69x_D + 0,93x_{PAI} + 0,35x_{ANG} + 0,42x_{At\beta_2} \quad (3)$$

Ймовірність розвитку преєклампсії розраховується за формулою

$$P(y) = P(x_D, x_{At\beta_2}, x_{PAI}, x_{ANG}) = 1 / (1 + \exp\{-y\}) = 1 / (1 + \exp\{-(-7,00 + 5,69x_D + 0,93x_{PAI} + 0,35x_{ANG} + 0,42x_{At\beta_2})\}) \quad (4)$$

Графік функції  $P(y) = 1 / (1 + \exp\{-y\})$  (формула 4) наведено на рис. 2. Значення  $P(0,722) = 0,673$  трактуємо як критичне, при перевищенні якого вагітну потрібно відносити до групи високого ризику розвитку преєклампсії.

Чутливість запропонованої моделі становить 79,8 % (95%-вий ДІ 71,3–86,8 %), специфічність – 86,4 % (95%-вий ДІ 72,6–94,8 %).

Значення статистики Hosmer-Lemeshow дорівнює 3,2 (критичне значення статистики дорівнює 12,59,  $p < 0,05$ ).

Запропоновані нами прогностичні моделі дають змогу оцінити не лише внесок поліморфних варіантів генів тромбофілії, але й ступінь гіперкоагуляції, рівень антитіл до  $\beta_2$  ГПІ-1, дисбаланс обміну ліпідів і підвищену кількість атерогенних фракцій, а також ймовірність розвитку преєклампсії для даної вагітної і, як наслідок, визначити ймовірність вагітної опинитися в групі ризику. Використання запропонованих нами способів прогнозу дає змогу поняттю «високий або низький ризик» набути кількісної характеристики.

## Висновки

1. Розвиток преєклампсії середнього і тяжкого ступеня здебільшого асоціюється з наявністю патологічних генних поліморфізмів, мультигенних, набутих і комбінованих форм тромбофілії, ніж преєклампсії легкого ступеня, що має бути враховано при визначенні тяжкості преєклампсії.

2. Патогенетично обґрунтовані способи прогнозування розвитку преєклампсії, що засновані на дослідженні стану системи гемостазу та визначенні генних поліморфізмів:  $PAI-1\ (675\ 5G/4G)$ , фібриногену  $\beta\ (455\ G \rightarrow A)$ , ангіотензиногену  $II\ (235\ M \rightarrow T)$ , рівня антитіл до  $\beta_2$  глікопротеїну-1 та коефіцієнта атерогенності, дають змогу визначати ймовірність розвитку преєк-

ламписі з урахуванням сукупного внеску кожного з маркерів та мають чутливість 82,5 % (95%-вий ДІ 74,2–88,9 %) і 79,8 % (95%-вий ДІ 71,3–86,8 %), специфічність – 90,9 % (95%-вий ДІ 78,3–97,5 %) і 86,4 % (95%-вий ДІ 72,6–94,8 %).

### Література

1. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности: методические рекомендации / В.С. Баранов, Т.Э. Ивашенко, А.С. Глотов и др.; под ред. В.С. Баранова, Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 68 с.
2. Pathophysiology of hypertension in preeclampsia: a lesson in integrative physiology / A.C. Palei, F.T. Spradley, J.P. Warrington, et al. // Acta. Physiol. – 2013. – Vol. 208, № 4. – P. 224–233.
3. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. № 676 / МОЗ України. – К., 2004.
4. Макацария А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М.: Триада Х, 2003. – 904 с.
5. Роль молекулярно-генетических факторов тромбофилии в развитии преэклампсии у женщин восточного региона Украины / В.К. Чайка, Е.Н. Носенко, Б. Мертил и др. // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2010. – Т. 148, № 3. – С. 222–224.
6. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early hypertensive disorders of pregnancy / W. Ganzevoort, A. Rep, J.I. DeVries, et al. // Hypertens. Pregnancy. – 2007. – Vol. 26, № 4. – P. 433–445.
7. Турчин В.Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи / В.Н. Турчин. – Днепропетровск: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 576 с.
8. Лоскутова Т.А. Оценка частоты развития гипертензивных нарушений у беременных / Т.А. Лоскутова, В.Н. Турчин // Врач-аспирант. – 2013. – № 5.2 (60). – С. 349–356.
9. Лоскутова Т.О. Ефективність прогнозування преєклампсії у вагітних / Т.О. Лоскутова // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 1. – С. 101–107.

#### Т.А. Лоскутова

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ

Работа посвящена разработке способов прогнозирования развития преэклампсии, обусловленной тромбофилией для определения беременных группы риска. Обследовано 177 женщин в III триместре беременности, из них 133 с преэклампсией различной степени тяжести и 44 с неосложненным течением беременности. Обоснованы способы прогнозирования развития преэклампсии, которые основаны на исследовании состояния системы гемостаза, определении генных полиморфизмов: PAI-1 (675 5G/4G), фибриногена  $\beta$  (455 G→A), ангиотензиногена II (235 M→T); уровня антител к  $\beta_2$  гликопротеину-1 и коэффициента атерогенности. Предложенные способы позволяют определить совокупный вклад каждого из маркеров и вероятность развития преэклампсии.

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, тромбофилия, полиморфизм генов, группа риска.

#### Т.О. Loskutova

#### DETERMINATION RISK OF DEVELOPING PREECLAMPSIA CAUSED BY THROMBOPHILIA

The work is devoted to developing methods for forecasting the development of preeclampsia caused by thrombophilia to determine pregnancy at risk. Were surveyed 177 women in the III trimester of pregnancy: 133 women with preeclampsia varying severity and 44 with uncomplicated pregnancy. Proved ways to predict the development of pre-eclampsia, which are based on a study of the hemostatic system, determining gene polymorphisms: PAI-1 (675 5G / 4G), fibrinogen  $\beta$  (455 G→A), angiotensinogen II (235 M→T); level of antibodies to  $\beta_2$  glycoprotein-1 and the value atherogenic factor. The proposed methods take into account the cumulative contribution of each of the markers and allow to determine the likelihood of developing preeclampsia.

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, thrombophilia, gene polymorphism, prognosis, risk group.

Поступила 16.02.15

УДК 618.33-007.21-02:618.36-008.64-037:612.017.1

*М.В. Макаренко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **МАТЕРИНСКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**

Проведен анализ материнских тромбофилий у 77 беременных с симметричной и асимметричной формами синдрома задержки роста плода. Выяснено, что частота их обнаружения при симметричной форме синдрома задержки роста плода существенно выше, чем при асимметричной форме. Материнские тромбофилии являются важным дифференциально-диагностическим признаком развития различных форм синдрома задержки роста плода. Исследование материнских тромбофилий позволяет использовать их в качестве маркеров развития той или иной формы синдрома задержки роста плода и подтвердить генетическую природу развития симметричной формы синдрома задержки роста плода.

**Ключевые слова:** материнские тромбофилии, синдром задержки роста плода, мутация генов.

Материнские наследственные тромбофилии возникают в результате мутации генов на раннем этапе эмбрионального развития и в дальнейшем становятся причиной возможных акушерских осложнений, в том числе синдрома задержки роста плода (СЗРП) [1].

Существуют две формы СЗРП: симметричная и асимметричная. Симметричная форма СЗРП чаще развивается на фоне генетических факторов, вредных привычек и считается связанной с недоразвитием клеточных элементов плода, их количества [2]. Асимметричная форма СЗРП возникает в результате нарушения маточно-плацентарного кровотока, приводящего к гипоксии и нарушению обменных процессов в фетоплацентарном комплексе [3].

Изучение наследственных тромбофилий выявило разнообразие в частоте встречаемости отдельных их форм, разную степень их влияния на риск развития тромбозов и тромбоемболий у матери и плода [4].

Несмотря на значительное количество исследований, клинико-патогенетическая взаимосвязь между наследственными тромбофилиями материнского происхождения и развитием различных форм СЗРП остается малоизученной [5]. В связи с этим необходимо дальнейшее исследование состояния системы гемостаза при различных формах СЗРП для

выяснения патогенеза данной патологии, медикаментозной коррекции и профилактики возможных нарушений.

Цель исследования – изучение патогенетической значимости материнских наследственных тромбофилий в развитии различных форм СЗРП.

**Материал и методы.** Для определения наследственных материнских тромбофилий проведено исследование их содержания в сыворотке 77 беременных с СЗРП. У 25 из них была диагностирована симметричная форма СЗРП (1-я группа), у 52 – асимметричная (2-я группа). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Наблюдавшиеся находились в сроках беременности от 24 до 32 недель. Средний возраст беременных –  $(26,5 \pm 1,2)$  года.

Материнские наследственные тромбофилии выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Анализ наследственных фетальных тромбофилий включал полиморфизм фактора V Leiden, определение мутации гена фолатзависимого фермента метилентетрагидрофолатредуктазы МТНFR C677T, полиморфизм 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I типа PAI-I, полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена, полиморфизм в гене фактора Хагемана

© М.В. Макаренко, 2015

FНаg 46С/Т, полиморфизм -455G/А в гене фибриногена, а также мутацию в гене протромбина G20210А и мультигенную форму тромбофилий.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Для выяснения прогностической роли материнских наследственных тромбофилий в развитии различных форм СЗРП определяли частоту их встречаемости у беременных с симметричной и асимметричной формами СЗРП (таблица). Установили, что при симметричной форме СЗРП наследственные формы тромбофилии выявлены у 23 (92,0 %) беременных, в то время как при асимметричной – только у восьми

(15,4 %,  $p < 0,05$ ). При неосложненном течении беременности частота наследственных тромбофилий встречалась у одной (3,3 %) пациентки ( $p < 0,001$ ).

Установлено, что наиболее часто встречалась мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы МТНFR С677Т. При симметричной форме СЗРП она выявлена у 10 беременных (40,0 %), причем в гомозиготной форме у восьми (32 %) и в гетерозиготной форме у двух (8 %) больных. В группе беременных с асимметричной формой СЗРП мутация МТНFR С677Т была выявлена у двух беременных (3,8 %) и только в виде гетерозиготных форм. При неосложненной беременности (контрольная группа) частота данной мутации составила 0,6 % (одно наблюдение) в гетерозиготной форме ( $p < 0,001$ ), рис. 1.

*Частота встречаемости наследственных материнских тромбофилий при асимметричной и симметричной формах СЗРП, %*

Вид наследственной тромбофилии	Группы наблюдения		
	с симметричной формой СЗРП (n=25)	с асимметричной формой СЗРП (n=52)	контрольная (n=30)
Наследственные формы	92,0	15,4*	3,3 <sup>∞</sup>
Мутация МТНFR С 677Т, из них	40,0	3,8 <sup>∞</sup>	0,6 <sup>∞</sup>
гомозиготная	32,0	–	–
гетерозиготная	8,0	3,8 <sup>∞</sup>	0,6 <sup>∞</sup>
Полиморфизм гена PAI-1 4G/4G	32,0	5,7	–
гомозиготный 4G/4G	24,0	–	–
гетерозиготный 4G/5G	8,0	5,7	–
Полиморфизм FНаg	10,0	–	–
гомозиготный 46 С/С	–	–	–
гетерозиготный 46 С/Т	10,0	–	–
Полиморфизм -455G/А в гене фибриногена	16,0	–	–
гомозиготный	–	–	–
гетерозиготный	16,0	–	–
Мутация в гене протромбина G20210А	20,0	–	–
гомозиготная	4,0	–	–
гетерозиготная	16,0	–	–
Мутация фактора V Leiden	–	–	–
Мультигенная форма тромбофилий	61,5	10,2 <sup>∞</sup>	–
сочетание 2 мутаций	34,4	6,2 <sup>#</sup>	–
3 мутаций	20,1	4,0*	–
4 мутаций	7,0	–	–

*Примечание.* Различия достоверны, \* $p < 0,05$ ; # $p < 0,01$ ; <sup>∞</sup> $p < 0,001$ .

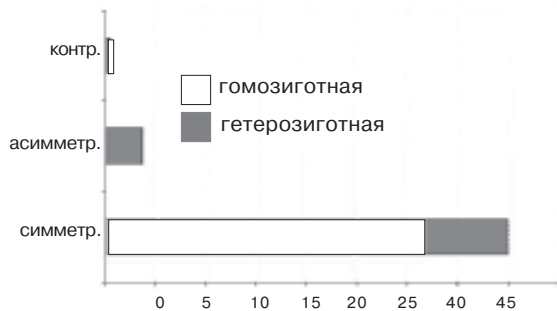


Рис. 1. Частота мутации МТНFR С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у беременных контрольной группы с симметричной и асимметричной формами СЗРП

Роль мутации гена МТНFR С677Т заключается в повышении риска тромбообразования путем повреждающего действия на сосуды. Материнские наследственные тромбофилии приводят к изменению реологических свойств крови, нарушают гемостаз и способствуют тромбозам, в том числе и в фетоплацентарной системе, снижают кровоток в капиллярном русле плаценты [6]. При симметричной форме СЗРП наблюдается проявление мутации гена МТНFR с частотой до 40 %, что подтверждает генетическую природу патогенеза данной патологии.

Исследование полиморфизма 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (РАI-I) показало, что при симметричной форме СЗРП данный полиморфизм выявлен у восьми больных (32,0 %), из них в гомозиготной форме у шести (24 %) и в гетерозиготной – у двух (8 %) больных. При асимметричной форме СЗРП данный генный дефект встречался у трех больных (5,7 %), и только в гетерозиготной форме. В контрольной группе полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I типа не выявлялся (рис. 2).

Ингибитор активатора плазминогена I (РАI-I), возможно, является причиной развития тромботических осложнений и эндотелиопатии сосудов в системе мать–плацента–плод при симметричной форме СЗРП, нарушая перфузию плаценты и снижая активность всей противосвертывающей системы [7].

Полиморфизм 46С/Т в гене фактора Хагемана (FНag) встречался при всех формах СЗРП: при симметричной у трех пациенток (12,0 %), при асимметричной у четырех (7,7 %). Во всех наблюдениях данный полиморфизм встречался

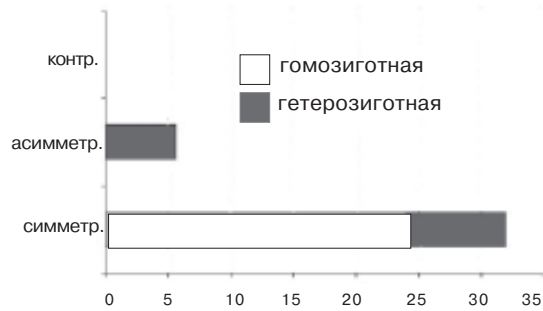


Рис. 2. Частота полиморфизма 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I типа РАI-I у беременных контрольной группы с симметричной и асимметричной формами СЗРП

только в гетерозиготных формах. Среди беременных контрольной группы полиморфизм 46С/Т в гене фактора Хагемана (FНag) не выявлялся (рис. 3).

Мутация в гене протромбина G20210A выявлена только при симметричной форме СЗРП, как в гомо-, так и гетерозиготной. Данная мутация встречалась в 20,0 % (пять пациенток), из них 4,0 % в гомозиготной форме и 16,0 % в гетерозиготной форме. При асимметричной форме СЗРП и в контрольной группе мутация в гене протромбина G20210A отсутствовала (рис. 4).

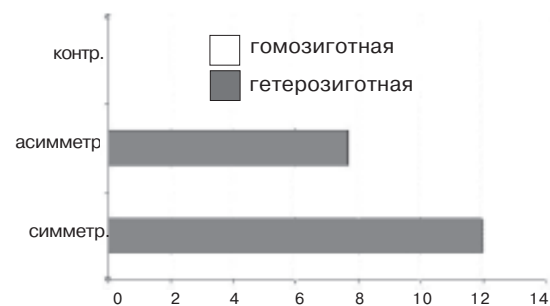


Рис. 3. Частота полиморфизма 46С/Т в гене фактора Хагемана (FНag) у беременных контрольной группы с симметричной и асимметричной формами СЗРП

В проведенном нами исследовании ни в одном наблюдении с симметричной и асимметричной формами СЗРП не была выявлена мутация фактора V Leiden (таблица). Однако, по мнению некоторых исследователей, мутация фактора V Leiden и гена протромбина приводит к развитию тяжелой степени СЗРП [8].

Обращает внимание то, что сочетание нескольких материнских наследственных тромбофилий встречается только при СЗРП,

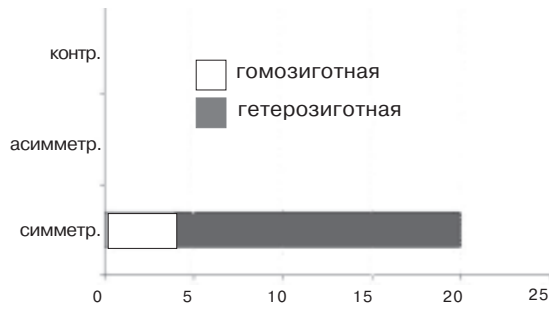


Рис. 4. Частота гомо- и гетерозиготных форм мутации в гене протромбина G20210A у беременных контрольной группы с симметричной и асимметричной формами СЗРП

причем при симметричной форме в 61,5 % и при асимметричной – в 10,2 % случаев соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом при симметричной форме СЗРП выявлено сочетание от двух до четырех, а при асимметричной форме СЗРП – от двух до трех сочетаний наследственных тромбофилий (таблица). Наличие сочетаний нескольких мутаций и по-

лиморфизмов ведет к развитию суб- и декомпенсированных форм плацентарной недостаточности и СЗРП [9].

Проведенное исследование показало, что материнские наследственные тромбофилии выявляются при симметричной и асимметричной формах СЗРП. Частота их обнаружения при симметричной форме СЗРП существенно выше, чем при асимметричной, причем при симметричной форме СЗРП преобладают гетерозиготные формы и превалирует сочетание нескольких мутаций.

Таким образом, влияние наследственных дефектов гемостаза реализуется уже на самых ранних этапах развития плодного яйца, в дальнейшем приводя к развитию плацентарной недостаточности и, как к ее проявлению, к симметричной форме СЗРП.

**Перспективность дальнейших исследований** заключается в выявлении фетальных тромбофилий у плодов с синдромом задержки роста плода.

## Литература

1. *Стрижаков А.Н.* Синдром задержки роста плода: современные представления о патогенезе и акушерской тактике / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина // *Материалы V ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технология и качество»*. – М., 2010. – С. 80.
2. *Тимохина Е.В.* Патогенетические механизмы развития синдрома задержки роста плода и проблемы лечения / Е.В. Тимохина // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 17–20.
3. The common prothrombotic factors in nulliparous women do not compromise blood flow in the fetomaternal circulation and are not associated with preeclampsia or intrauterine growth restriction / O. Salomon, U. Seligsohn, D.M. Steinberg, et al. // *Am. J. Obstetric and Gynecology*. – 2005. – Vol. 193, № 6. – P. 2180–2181.
4. *Hoffman R.* Thrombophilia related issues in women and children / R. Hoffman, B. Brenner // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 97–103.
5. Тромбофилии в практике врача акушера-гинеколога. (Клиническое значение, диагностика, тактика, методы терапии): Метод. рекомендации / В.Н. Серов, Н.М. Пасман, В.Г. Стуров, А.Н. Дробинская. – Новосибирск: Сова, 2007. – 88 с.
6. *Кварацхелия Е.Е.* Клиническое значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии при ведении беременных с гипертензивным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Е. Кварацхелия. – М., 2007. – 23 с.
7. *Баймурадова С.М.* Патогенез, принципы диагностики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза : автореф. дис. ... докт. мед. наук / С.М. Баймурадова. – М., 2007. – 46 с.
8. *Макацария А.Д.* Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений : Руководство для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. – М.: МИА, 2007. – 1064 с.
9. *Kutteh W.H.* Thrombophilias and recurrent pregnancy loss / W.H. Kutteh, D.A. Triplett // *Semin. Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 54–66.

*М.В. Макаренко*

**МАТЕРИНСЬКІ СПАДКОВІ ТРОМБОФІЛІЇ В РОЗВИТКУ РІЗНИХ ФОРМ СИНДРОМУ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА**

Проведений аналіз материнських тромбофілій у 77 вагітних з симетричною й асиметричною формами синдрому затримки росту плода. З'ясовано, що частота їх виявлення при симетричній формі синдрому затримки росту плода істотно вище, ніж при асиметричній формі. Материнські тромбофілії є важливою диференціально-діагностичною ознакою розвитку різних форм синдрому затримки росту плода. Дослідження материнських тромбофілій дозволяє використовувати їх в якості маркерів розвитку тієї чи іншої форми синдрому затримки росту плода і підтвердити генетичну природу розвитку симетричної форми синдрому затримки росту плода.

**Ключові слова:** материнські тромбофілії, синдром затримки росту плода, мутації генів.

*M. V. Makarenko*

**MATERNAL INHERITED THROMBOPHILIAS IS IN DEVELOPMENT OF DIFFERENT FORMS OF SYNDROME GROWTH INHIBITION OF FETUS**

The analysis of maternal thrombophilias (MT) is conducted at 77 pregnant with symmetric, asymmetric the forms of syndrome growth inhibition of fetus (SGIF). Found, that frequency of their discovery at the symmetric form of SGIF substantially higher on comparison by an asymmetric form. MT are the important differentially-diagnostic sign of development of different forms of SGIF. Research of maternal thrombophilias allows to use them as markers of development of one or another form of syndrome growth inhibition of fetus and confirm genetic nature of development of symmetric form of SGIF.

**Key words:** maternal thrombophilias, syndrome growth inhibition of fetus, genic mutation.

*Поступила 25.11.14*



## ХІРУРГІЯ

УДК 616.329-001.37-089

*В.В. Бойко, С.О. Савві, А.Ю. Бодрова, В.В. Жидецький,  
Є.А. Новіков\*, В.В. В'юн\*\**

*ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева  
НАМН України», м. Харків*

*\*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна  
\*\*Харківський національний медичний університет*

### **ДВОЕТАПНА ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ КОМБІНОВАНИХ ПІСЛЯОПІКОВИХ РУБЦЕВИХ СТРИКТУРАХ СТРАВОХОДУ І ШЛУНКА**

Вивчено результати лікування 56 хворих з комбінованими післяопіковими рубцевими стриктурами стравоходу та шлунка, яким проведено двоетапне хірургічне лікування: на першому етапі виконана гастростомія, на другому – шунтуюча езофагоколопластика. У таких хворих неможливість використання шлунка в якості інтерпоната для виконання пластики стравоходу дає підґрунтя для виконання езофагоколопластики. Двоетапне лікування дозволяє покращити результати хірургічного лікування хворих з комбінованими післяопіковими рубцевими стриктурами стравоходу та шлунка.

**Ключові слова:** *стриктура, двоетапний підхід, гастростомія, езофагоколопластика.*

Досить часто причиною порушення прохідності стравоходу є рубцеві стриктури, що розвиваються в результаті хімічних опіків після вживання в їжу агресивних речовин із опіковою дією (концентрованих розчинів кислот, лугів, сурогатів алкоголю, препаратів побутової хімії, технічних рідин та ін.) [1–3]. Більша частина хворих з хімічними опіками стравоходу – це діти молодшого віку, що постраждали через необережність батьків (більше 50%), і дорослі працездатного віку, що випили агресивну рідину випадково, у стані алкогольного сп'яніння або із суїцидальною метою [4, 5]. У структурі всіх захворювань стравоходу частота даної патології серед дорослих сягає 20–30%, а у дітей – до 80% [6]. Деструкція тканин під впливом лужних або кислих агресивних речовин, особливо при їх значній кількості, вже в гострому періоді може супроводжуватися некрозом, втягуванням в патологічний процес поряд розташованих органів, перфорацією органів з розвитком гнійно-запальних ускладнень, які є основною причиною летальних випадків навіть у гострому періоді опіку. Летальність у перші дні після хімічного опіку органів верхніх відділів шлунково-кишкового

© В.В. Бойко, С.О. Савві, А.Ю. Бодрова та ін., 2015

тракту досягає 11% і більше, а необхідність у невідкладних операціях по життєвим показникам у зв'язку з некрозом і перфорацією стравоходу, шлунка або дванадцятипалої кишки – 15% [1, 7]. Більша частина хворих безпосередньо після опіку надходить у токсикологічні та реанімаційні відділення, однак через два і більше місяців, навіть при своєчасній і адекватній терапії в гострому періоді захворювання, від 30–50 до 70% потерпілих стають пацієнтами хірургічних відділень внаслідок розвитку післяопікових рубцевих стриктур стравоходу [3]. Ефективність консервативного й ендоскопічного лікування при рубцевих стриктурах стравоходу загальноновизнана і дозволяє у 70% хворих досягти одужання. Однак при поєднаних післяопікових рубцевих ураженнях (стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки) та повній непрохідності хоча б одного з органів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту питання про тип і час проведення хірургічного лікування по життєвим показникам стає найбільш актуальним ще в гострий період, а консервативне лікування носить допоміжний характер. Відомо, що найбільш виражені рубцеві зміни в місцях фізіологічних зву-

жень травного каналу призводять до функціональної неповноцінності органа та перешкоджають нормальному пасажу їжі. У пацієнта починають поступово розвиватися важкі порушення в гомеостазі, пов'язані з неповноцінним прийомом їжі або неможливістю її пасажу і порушеним переварюванням. Очевидно, що для таких пацієнтів вихід є в хірургічній допомозі як єдиного радикального методу корекції стійких нутритивних змін, що дозволяє сподіватися на одужання і комфортне самопочуття хворого в суспільстві та покращення загального стану здоров'я та якості життя [2, 4, 8].

**Матеріал і методи.** Обстежено 32 хворих, яким виконана шунтуюча езофагоколопластика після гастростомії з приводу комбінованих післяопікових рубцевих стриктур стравоходу та шлунка в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева.

**Результати та їх обговорення.** Серед хворих було 17 (53,1 %) чоловіків і 15 (46,9 %) жінок віком від 16 до 72 років, середній вік складав 46,3 року. Причиною виникнення хімічних опіків стравоходу і шлунка у хворих було вживання їдких хімічних речовин. При цьому у 20 (62,5 %) хворих опік верхніх відділів шлунково-кишкового тракту виник у разі випадкового вживання, у 8 (25 %) – навмисного вживання з суїцидальною метою, у 4 (12,5 %) – у стані алкогольного сп'яніння.

У 21 (65,6 %) пацієнта було отруєння кислотами. Отруєння лугом відмічено у 6 (18,7 %) хворих, опік невідомою хімічною речовиною – в 5 (15,6 %) випадках. Поєднані рубцеві стриктури сформувалися до надходження в хірургічну клініку в терміни 1 міс – 3 роки. У двох пацієнтів формування опікової непрохідності езофагогастроуденальної зони тривало в стаціонарі з тривалістю анамнезу захворювання від початку отримання хімічної травми 3–7 тижнів. Розвиток післяопікової рубцевої деформації шлунка був найчастіше пізнім ускладненням, що проявляється грубими анатомічними змінами конфігурації органа, які призводили до виражених функціональних розладів.

У 28 (87,5 %) пацієнтів встановлено поєднане ураження стравоходу і шлунка, у 4 (12,5 %) виявлені ізольовані протяжні рубцеві стриктури стравоходу, але шлунок не розглядався в якості інтерпоната, тому що у цих хворих раніше були проведені операції на шлунку.

У всіх випадках виконання одномоментної реконструктивно-відновної операції було неможливим у зв'язку з вираженими метаболічними розладами у хворих зі сформованими стриктурами або необхідністю накладання гастростоми в гострий післяопіковий період. Даним хворим проводилось двоетапне хірургічне лікування. На першому етапі формувалась гастростома з метою налагодження ентерального харчування та покращення трофологічного статусу.

У переважної більшості хворих на момент першої госпіталізації до хірургічного стаціонара відзначалась недостатність харчування зі значною втратою маси тіла. В більшості випадків – у 28 (87,25 %) хворих спостерігалися вкрай тяжкий ступінь недостатності харчування з втратою маси тіла понад 20 % і тяжкий ступінь недостатності харчування з втратою маси тіла 10–19 % у двох (6,25 %) пацієнтів, що також відіграло важливу роль у виборі двоетапного підходу з накладанням гастростоми для відновлення трофологічного статусу з метою підготовки до складного реконструктивно-відновного хірургічного втручання. У двох (6,25 %) хворих в гострий післяопіковий період на момент першої госпіталізації в хірургічній стаціонар втрата маси тіла складала 5–10 %, гастростомія цим пацієнтам була виконана для забезпечення ентерального харчування. Дефіцит маси тіла був особливо вираженим у хворих з тотальною рубцевою стриктурою стравоходу або з декомпенсованим стенозом вихідного відділу стравоходу чи шлунка.

Найбільш часто у пацієнтів були скарги на дисфагію, відчуття тяжкості в епігастрії, а також на наявність печії, нудоти, блювоти, загальну слабкість, схуднення, зниження працездатності. У осіб після 40 років відмічались різні супутні захворювання органів серцево-судинної системи, дихання, ендокринної та сечовидільної системи тощо. Слід зазначити, що нерідко хворі зловживали алкоголем не тільки на догоспітальному етапі, але, на жаль, і після стаціонарного лікування.

Хворим, котрі надходили в хірургічну клініку з поєднаними післяопіковими рубцевими стриктурами стравоходу і шлунка, застосовувалися загальноприйняті клініко-лабораторні та спеціальні методи обстеження.

Діагностика поєднаних рубцевих змін стравоходу і шлунка у більшості хворих не

викликала труднощі за умови комплексного діагностичного підходу, який сприяв виявленню анатомічної картини ураження органів. У разі повної непрохідності ураженого патологічним процесом стравоходу чи шлунка рубцеві зміни в даному органі встановлювалися на підставі клінічних проявів, рентгенологічних і ендоскопічних досліджень, даних УЗД шлунка, що підтверджувалися при інтраопераційній ревізії під час накладання гастростоми. У зв'язку з тим, що в шлунку процес формування рубцевих змін займає тривалий час, остаточний висновок про об'єм і локалізацію ураження робили після проведення гастродуоденографії та/або гастродуоденоскопії через гастростому на етапі передопераційної підготовки до реконструктивно-відновної операції після гастростомії.

У всіх випадках виконання одномоментної реконструктивно-відновної операції було неможливим. У зв'язку з вираженими метаболічними розладами на першому етапі проводилася гастростомія з метою налагодження ентерального харчування. Слід зазначити, що деяким пацієнтам з поєднаними ураженнями стравоходу і шлунка, крім гастростомії, на першому етапі було виконано різні хірургічні втручання. Так, у двох хворих виконана резекція шлунка, ще у двох – торакотомія внаслідок перфорації рубцево-звуженого стравоходу, в одного пацієнта – гастроентеростомія. Реконструктивно-відновні втручання у всіх пацієнтів виконані на другому етапі через 4–7 місяців після першого етапу лікування.

У всіх хворих шлунок в якості інтерпоната для виконання пластики стравоходу як найбільш анатомічно обґрунтований метод не використовувався у зв'язку з деформацією його рубцевим процесом. Після передопераційної підготовки всім 32 пацієнтам виконана шунтуюча товстокишкова пластика стравоходу як реконструктивно-відновний етап хірургічного лікування після гастростомії. Передопераційній підготовці на обох етапах хірургічного лікування приділялося першочергове значення, оскільки широкий спектр патофізіологічних змін, що маніфестують під час оперативних втручань, ставить хворих в умови високого ризику розвитку післяопераційних ускладнень.

Товстокишкова пластика стравоходу має свої особливості. Мобілізація трансплантата з ободової кишки з метою відновлення безперервності шлунково-кишкового тракту під час

хірургічного лікування виконується накладанням від трьох до п'яти анастомозів в абдомінальній і торакальній порожнинах. Імовірність виникнення інфекційних ускладнень в післяопераційному періоді у цієї категорії пацієнтів зростає в кілька разів. Цьому також сприяє ослаблений стан імунної системи, а також стан хронічного астенодепресивного синдрому, особливо у хворих на хронічний алкоголізм. Дані обставини диктують необхідність призначення адекватної антибіотикотерапії. Призначення антибіотиків у більшості випадків запобігало розвитку важких інфекційних ускладнень в післяопераційному періоді.

У багатьох випадках формування колотрансплантата здійснювалося за відомою методикою з лівої половини ободової кишки зі збереженням живильних середньої або лівої ободових артерій. Ліву половину товстої кишки було використано в 17 (53,1 %) випадках, ліву половину з додатковим підключенням сегмента сигмоподібної кишки – в 15 (46,9 %). Сформований колотрансплантат було розміщено в передньому середостінні, за грудинно.

Кровопостачання штучного стравоходу в 16 (50 %) випадках здійснювалося за рахунок середньої ободової артерії, в 11 (34,38 %) – за рахунок середньої і лівої ободових артерій, в 5 (15,62 %) – за рахунок лівої ободової і сигмоподібної артерій.

У наших спостереженнях неспроможності внутрішньочеревних анастомозів не спостерігалось. Неспроможність анастомозу на ший (сформованого зі стравоходом) спостерігалася в 6 (6,25 %) випадках.

Віддалені результати були вивчені у 30 (93,75 %) хворих в період від 6 міс до 5 років. Стенозування анастомозу на ший спостерігалось у 3 (9,38 %) пацієнтів. Прохідність анастомозу відновлювалася шляхом бужування. Одному пацієнту (3,12 %) не вдалося відновити проходність езофагоколоанастомозу на тлі повної облітерації співустя. Даному пацієнту було проведено реконструкцію анастомозу. Післяопераційних летальних випадків у групі пацієнтів, яким була проведена езофагоколопластика з накладанням анастомозу на ший, не було. Один пацієнт помер після езофагоколопластики з комбінованим торакоабдомінальним доступом, летальність при цьому складала 3,12 %. Причиною смерті була гостра серцево-судинна недостатність.

## Висновки

Адекватна доопераційна верифікація характеру комбінованого або протяжного ураження рубцевим процесом органів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та неможливість харчування природним шляхом в гострий післяопіковий період, а також значні трофологічні зміни хворих дають підґрунтя для двоетапного хірургічного лікування. Даний підхід передбачає на першому етапі виконання гастростомії для відновлення трофіки та езофагоколопластики на другому етапі. У таких хворих неможливість використання шлунка в

якості інтерпоната для виконання пластики стравоходу дає підґрунтя для виконання езофагоколопластики. Такий двоетапний підхід лікування дозволяє покращити результати хірургічного лікування хворих з комбінованими післяопіковими рубцевими стриктурами стравоходу і шлунка.

**Перспективність подальших досліджень** полягає у продовженні вивчення особливостей застосування товстої кишки в якості інтерпоната для пластики стравоходу у хворих з комбінованими післяопіковими стриктурами стравоходу та шлунка на другому етапі хірургічного лікування.

## Література

1. Комплексне лікування гострого гнійного медіастиніту / В.Р. Шапринський, І.І. Митюк, В.Ф. Кривецький та ін. // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 1. – С. 56–60.
2. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures without fluoroscopy: experience of 2750 procedures / R. Raymond, J.C. Pereira-Lima, A. Valves, et al. // Hepatogastroenterology. – 2008. – Vol. 55, № 85. – P. 1342–1348.
3. Keloids have continuous high metabolic activity / K. Ueda, E. Furuya, Y. Yasuda, et al. // Plast. Reconstr. Surg. – 1999. – Vol. 104. – P. 694.
4. *Бойко В.В.* Лікувально-діагностична балонна дилатація протяжних післяопікових стриктур стравоходу / В.В. Бойко, Ю.В. Авдосьєв, М.Ю. Сизий // Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна. – 2005. – № 1 (658). – С. 80–82.
5. Восстановительные операции по поводу рубцовой послеожоговой стриктуры пищевода / В.Ф. Саенко, С.А. Андреещев, П.Н. Кондратенко, С.Д. Мясоєдов // Клін. хірургія. – 2002. – № 5–6. – С. 4.
6. Covered metallic stent placement in the management of cervical esophageal strictures / E.K. Choi, H.Y. Song, J.W. Kim, et al. // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2007. – Vol. 18, № 7. – P. 888–895.
7. *Савви С.А.* Бужирование послеожоговых стриктур пищевода со сложным рельефом канала / С.А. Савви // Харківська хірургічна школа. – 2006. – № 2 (21). – С. 97–99.
8. *Juckett G.* Management of keloids and hypertrophic scars / G. Juckett, H. Hartman-Adams // Am. Fam. Physician. – 2009. – Vol. 80, № 3. – P. 253–260.

### *В.В. Бойко, С.А. Савви, А.Ю. Бодрова, В.В. Жидецкий, Е.А. Новиков, В.В. Вьюн* ДВУХЭТАПНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ КОМБИНИРОВАННЫХ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ РУБЦОВЫХ СТРИКТУРАХ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

Изучены результаты лечения 56 больных с комбинированными послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода и желудка, которым проведено двухэтапное хирургическое лечение: на первом этапе выполнена гастростомия, на втором этапе – шунтирующая эзофагоколопластика. У таких больных невозможность использования желудка в качестве интерпоната для выполнения пластики пищевода дает основание для выполнения эзофагоколопластики. Такой двухэтапный подход к лечению позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных с комбинированными послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода и желудка.

**Ключевые слова:** *стриктура, двухэтапный подход, гастростомия, эзофагоколопластика.*

### *V.V. Boyko, S.O. Savvi, A.Yu. Bodrova, V.V. Zhidetsky, E.A. Novikov, V.V. V'yun* TWO-STEP SURGICAL TREATMENT OF COMBINED POST-BURN STRICTURES OF ESOPHAGUS AND STOMACH

The results of the treatment of 56 patients with post-burn strictures of esophagus and stomach, which had undergone two-step surgical treatment. The first step was gastrostomy. The second step was shunting esophagocoloplasty. The first step was gastrostomy. The second step was shunting esophagocoloplasty. The impossibility of using the stomach as interponat to perform esophagocoloplasty gives the base for esophagocoloplasty for these patients. This two-step treatment improves the results of surgical treatment of patients with combined post-burn strictures of esophagus and stomach.

**Key words:** *stricture, two-step approach, gastrostomy, esophagocoloplasty.*

*Поступила 11.09.14*

## ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.01:618.11-006.6-07

*Н.Е. Прохач, О.А. Міхановський, П.П. Сорочан,  
І.А. Громакова, О.В. Слободянюк*

*ДУ «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків*

### ПСИХОСОМАТИЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ НА ЕТАПАХ ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ

Проведено аналіз виразності синдрому втоми, порушень когнітивної функції, емоційного стану та сну у хворих на рак яєчників до початку протипухлинного лікування, після проведення неoad'ювантної хемотерапії та після оперативного втручання. Оцінено частість розвитку та інтенсивність цих психосоматичних розладів в залежності від виду протипухлинного лікування.

**Ключові слова:** хворі на рак яєчників, протипухлинна терапія, психосоматичні розлади.

Якість життя є одним із критеріїв оцінки результатів лікування, а також прогностичною ознакою виживаності онкологічних хворих. Встановлено, що велику роль у погіршенні якості життя хворих на рак яєчників (РЯ) відіграють такі психосоматичні розлади, як втома, порушення когнітивної функції, емоційного стану та сну [1–3]. Ці порушення можуть спостерігатися у хворих на РЯ ще до початку лікування, значно посилюватися при проведенні протипухлинної терапії [4] та зберігатися тривалий час після її закінчення [5]. Розвиток психосоматичних розладів не тільки значно погіршує якість життя, але й може бути прогностичним фактором резистентності хворих до протипухлинного лікування, скорочення безрецидивного періоду та низької виживаності онкологічних пацієнтів [6, 7].

Відомо, що пацієнти часто не повідомляють лікаря про наявність у них втоми, порушень сну, емоційного стану та когнітивної функції, вважаючи це «нормальним станом» для їх хвороби та лікування. Лікарі ж, у свою чергу, не завжди ретельно опитують пацієнтів про наявність у них психосоматичних розладів, що, найімовірніше, пов'язано з недооцінкою ступеня внеску цих розладів у погіршення якості життя та необхідності лікування психосоматичних порушень [8].

Мета даного дослідження – аналіз наявності втоми, порушень когнітивної функції, емоцій-

ного стану та сну у хворих на РЯ й оцінка інтенсивності цих психосоматичних розладів у залежності від виду протипухлинного лікування.

**Матеріал і методи.** Клініко-лабораторне обстеження проведено 25 хворим на РЯ III–IV стадій. Основна частина хворих (68 %) була у віці від 50 до 70 років. У всіх хворих гістологічно діагностовано цистаденокарциному. За класифікацією TNM у більшості хворих (81 %) діагностовано T3cNxM0 стадію захворювання. Із супутньої патології у цих хворих переважно зустрічалася серцево-судинна патологія: 19 хворих мали гіпертонічну й ішемічну хворобу серця.

Усім хворим на РЯ проведено три курси неoad'ювантної хемотерапії (цисплатин, ендоксан, доксорубіцин) та оперативне втручання. Обстеження проведено на трьох етапах комбінованого лікування: до початку всіх видів протипухлинного лікування (етап I), після трьох курсів неoad'ювантної хемотерапії (етап II) та після оперативного втручання (етап III).

Виразність психосоматичних розладів (втоми, порушень когнітивної функції, емоційного стану та сну) оцінювали за допомогою опитувальника EORTC QLQ-C30 [9].

Отримані результати статистично обробили з використанням критерію Вілкоксона, Манна–Уїтні та Крускала–Уолліса.

© Н.Е. Прохач, О.А. Міхановський, П.П. Сорочан та ін., 2015

Дослідження проводились за письмовою згодою пацієнта під наглядом локального комітету з біоетики.

**Результати та їх обговорення.** У хворих на РЯ на етапах протипухлинного лікування виявлені психосоматичні розлади різного ступеня виразності (табл. 1).

За допомогою аналога дисперсійного аналізу для непараметричних статистичних розрахунків критерієм Крускала–Уолліса виявлено вірогідну залежність виразності психосоматичних розладів від етапу лікування та виду протипухлинної терапії. Ступінь відмінності

Виразність порушень сну (рис. 2) у хворих на РЯ залишалася незмінною на етапах лікування I та II. На етапі III відбувалося підвищення виразності цих порушень порівняно з етапами I та II. На рівні значущості  $p = 0,021$  відмінності визнано статистично значущими.

Співставлення показників когнітивної функції на послідовних етапах протипухлинного лікування також показало статистично значущі відмінності (рис. 3). Якщо різниця цього показника між етапами I та II проявлялася скоріше як тенденція ( $p = 0,08$ ), то статистична значущість різниці між показниками на

Таблиця 1. Виразність психосоматичних розладів у хворих на рак яєчників на етапах протипухлинного лікування, балів

Показник	Етап лікування	Середнє	Медіана	Мін.	Макс.	LQ	UQ	Станд. відхилення
Втома	I	38,2	33,0	11,0	78,0	33,0	44,0	17,3
	II	46,9	33,0	33,0	89,0	33,0	56,0	18,1
	III	62,9	61,5	22,0	100,0	44,0	78,0	24,9
Порушення сну	I	31,8	33,0	0	100,0	0	67,0	29,6
	II	37,8	33,0	0	100,0	0	67,0	34,1
	III	51,8	50,0	0	100,0	33,0	100,0	37,6
Рівень когнітивної функції	I	87,1	100,0	33,0	100,0	83,0	100,0	18,9
	II	82,6	83,5	33,0	100,0	67,0	100,0	18,6
	III	74,1	75,0	33,0	100,0	67,0	100,0	21,9
Рівень емоційного стану	I	56,1	58,1	12,0	92,0	44,0	76,0	23,6
	II	56,0	56,0	12,0	88,0	36,0	76,0	23,1
	III	49,3	48,0	0,0	92,0	32,0	76,0	28,5

*Примітка.* Етап I – до початку лікування; етап II – після трьох курсів неoad'ювантної хемотерапії; етап III – після оперативного втручання.

Тут і в табл. 2–5.

показників на етапах протипухлинного лікування ілюструють коробчасті діаграми.

На рис. 1 відображено поступове збільшення виразності синдрому втоми на етапах протипухлинного лікування хворих. Якщо на етапі I (до лікування) медіана складала 33, мінімум – 11, максимум – 78 балів, то на етапі II (після хемотерапії) медіана та мінімум дорівнювали 33, максимум – 89 балів. Вже на етапі III (лікування) відмічалось значне (майже в 2 рази) підвищення виразності синдрому втоми. При оцінці за критерієм Вілкоксона виявлено статистично значущі відмінності між показниками на етапах I і III ( $p = 0,0304$ ) та на етапах II і III ( $p = 0,0201$ ).

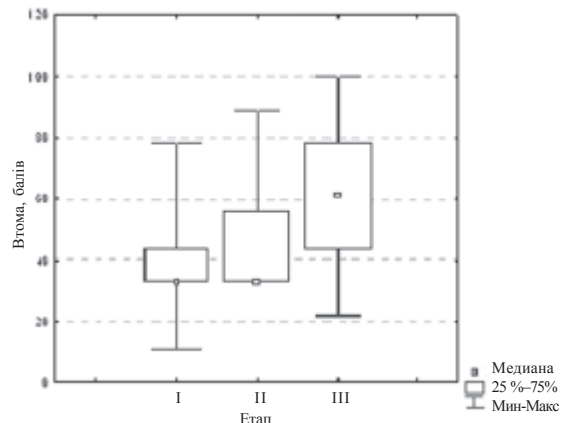


Рис. 1. Залежність виразності синдрому втоми у хворих від етапу протипухлинного лікування

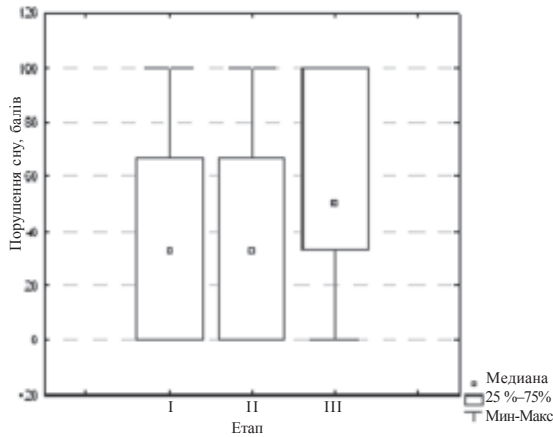


Рис. 2. Залежність виразності порушень сну у хворих від етапу протипухлинного лікування

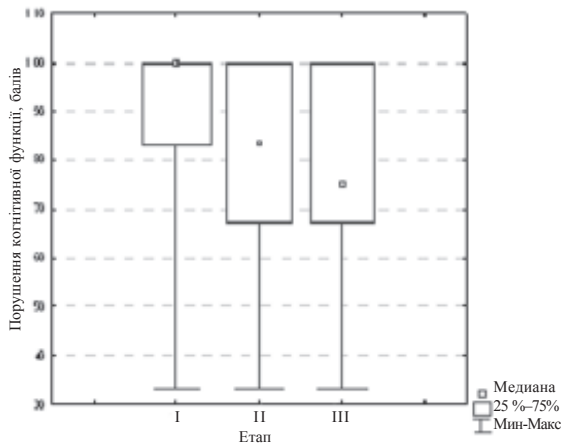


Рис. 3. Залежність показників когнітивної функції хворих від етапу проведеного лікування

етапах хемотерапії та хірургічного лікування була виключно високою ( $p=0,0002$ ). Порівняння значень показників до початку лікування (етап I) та після закінчення терапії (етап III) показало стійке зниження когнітивної функції протягом протипухлинного лікування ( $p=0,035$ ).

Виявлено поступове зниження показника порушення емоційного стану протягом протипухлинної терапії, але наявні відмінності не були статистично значущими (табл. 1).

Великі індивідуальні розбіжності досліджуваних показників обумовили доцільність проведення аналізу частоти психосоматичних розладів різної інтенсивності на етапах протипухлинного лікування.

Характеристика синдрому втоми у хворих на РЯ на етапах протипухлинного лікування надана в табл. 2. Як видно із наведених даних, ще до початку лікування у всіх хворих діагнос-

товано втому різного ступеня інтенсивності. У більшій частини хворих (64 %) інтенсивність втоми була помірною (33–44 бали), у 20 % – низькою (11–22 бали) і лише у 16 % – високою (більше 50 балів). Після трьох курсів неoad'ювантної хемотерапії 60 % пацієнок скаржилися на наявність втоми помірної інтенсивності, 49 % – на втому високої інтенсивності. Після оперативного втручання кількість хворих з високою інтенсивністю втоми підвищилась до 60 %, 32 % жінок відчували втому помірної інтенсивності, 8 % – низької.

Виразність порушень сну у хворих на етапах протипухлинного лікування показана в табл. 3. На етапі I у 36 % жінок не було виявлено порушень сну. Хворих з помірною інтенсивністю порушень сну (33 бали), як і хворих з високою інтенсивністю (більше 67 балів), було 32 %.

На етапі II кількість хворих, які не скаржились на порушення сну, зменшувалась до

Таблиця 2. Характеристика синдрому втоми у хворих на етапах протипухлинного лікування

Втома, балів	Кількість пацієнтів		
	I етап	II етап	III етап
0	0	0	0
11	3	0	0
22	2	0	2
33	9	13	2
44	7	2	6
56	1	3	3
67	3	3	4
78	0	3	3
89	0	1	0
100	0	0	5

Таблиця 3. Характеристика порушення сну у хворих на етапах протипухлинного лікування

Порушення сну, балів	Кількість пацієнтів		
	I етап	II етап	III етап
0	9	7	5
33	8	9	7
67	6	5	7
100	2	4	6

28 %, на етапі III – до 20 %, а кількість хворих з проявами порушень сну високої інтенсивності збільшилась на етапах II та III до 36 і 60 % відповідно.

Характеристика емоційного стану на етапах протипухлинного лікування показана в табл. 4. Оцінюючи емоційний стан, враховували скарги хворих на наявність відчуття неспокою, пригніченості, тривоги, роздратування. При значних розладах рівень емоційного

*Таблиця 4. Характеристика емоційного стану хворих на етапах протипухлинного лікування*

Рівень емоційного стану, балів	Кількість пацієнтів		
	I етап	II етап	III етап
100	1	0	0
60	10	9	12
33	8	8	5
0	6	8	8

стану виражався низькими балами. При відсутності скарг або незначних скаргах щодо емоційного стану реєстрували високі бали за відповідною шкалою опитувальника. На всіх етапах обстеження у більшості хворих жінок (56, 64 та 52 % на етапах I, II та III відповідно) відзначено низький рівень емоційного стану.

При оцінюванні порушень когнітивної функції враховували скарги на зниження уваги, концентрації та погіршення пам'яті. Як і при оцінюванні емоційного стану, відсутність зазначених скарг свідчила про високий рівень когнітивної функції. Когнітивні порушення у хворих на РЯ зустрічались декілька рідше, ніж втома і порушення емоційного стану, і, як було вже показано раніше, посилювались при проведенні протипухлинного лікування.

Характеристика порушень когнітивної функції на етапах протипухлинного лікування представлена в табл. 5.

*Таблиця 5. Характеристика порушень когнітивної функції хворих на етапах протипухлинного лікування*

Рівень когнітивної функції, балів	Кількість пацієнтів		
	I етап	II етап	III етап
100	14	8	6
83	5	7	4
67	4	5	7
50	1	3	4
33	1	2	4

У 56 % хворих до початку лікування встановлено високий рівень когнітивної функції і лише у 8 % – низький (від 50 балів і нижче). Після хемотерапевтичного лікування кількість жінок, які не скаржилися на порушення когнітивної функції, зменшилось до 32 %, а після оперативного втручання – до 24 %. Кількість хворих з низьким рівнем когнітивної функції зростає до 20 та 32 на етапах II та III відповідно.

#### **Висновки**

1. У хворих на рак яєчників ще до початку протипухлинного лікування діагностуються психосоматичні розлади різного ступеня виразності. Частіш за все зустрічаються синдром втоми та порушення емоційної функції.

2. При проведенні протипухлинного лікування посилюється виразність синдрому втоми, порушень сну, когнітивної функції, емоційного стану та зростає кількість хворих з проявами психосоматичних розладів.

3. Проведення досліджень, які дозволяють оцінити ступінь виразності порушень і рівень якості життя до лікування та тяжкість змін, пов'язаних з протипухлинною терапією, допоможе розробці стратегій, спрямованих на зменшення або усунення психосоматичних порушень, поліпшення якості життя та сприятиме оптимізації тактики проведення протипухлинного лікування у хворих на рак яєчників.

#### **Література**

1. Sleep disturbance, cytokines, and fatigue in women with ovarian cancer / L. Clevenger, A. Schrepf, D. Christensen [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26, № 7. – P. 1037–1044.
2. Interleukin-6, cortisol, and depressive symptoms in ovarian cancer patients / S.K. Lutgendorf, A.Z. Weinrib, F. Penedo, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 29. – P. 4820–4827.
3. *Kayl A.E.* Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients / A.E. Kayl, C.A. Meyers // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 24–28.



4. Pilot study of the prospective identification of changes in cognitive function during chemotherapy treatment for advanced ovarian cancer / L.M. Hess, S.K. Chambers, K. Hatch, et al. // *J. Support. Oncol.* – 2010. – Vol. 8, № 6. – P. 252–258.
5. Patient reported late effects of gynecological cancer treatment / S. Grover, C.E. Hill-Kayser, C. Vachani, et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 124, № 3. – P. 399–403.
6. *Alexander S.* A comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome / S. Alexander, O. Minton, P. Andrews // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45, № 3. – P. 384–392.
7. The effect of sleep disturbance on quality of life in women with ovarian cancer / S. Sandadi, H.E. Frasure, M.J. Broderick, et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 123, № 2. – P. 351–355.
8. *Horng-Shiuann W.* Cancer-related fatigue: «It's so much more than just being tired» / W. Horng-Shiuann, M. McSweeney // *Eur. J. Oncology Nursing.* – 2007. – Vol. 11. – P. 117–125.
9. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology / N.K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85, № 5 – P. 365.

***Н.Е. Прохач, А.А. Михановский, П.П. Сорочан, И.А. Громакова, О.В. Слободянюк***  
**ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ  
НА ЭТАПАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Проведен анализ выраженности синдрома усталости, нарушений когнитивной функции, эмоционального состояния и сна у больных раком яичников до начала противоопухолевого лечения, после проведения неoadъювантной химиотерапии и после оперативного вмешательства. Оценены частота развития и интенсивность этих психосоматических нарушений в зависимости от вида противоопухолевого лечения.

**Ключевые слова:** *больные раком яичников, противоопухолевая терапия, психосоматические нарушения.*

***N.E. Prokhach, A.A. Mikhanovsky, P.P. Sorochan, I.A. Gromakova, O.V. Slobodyanyuk***  
**PSYCHOSOMATIC DISORDERS IN THE PATIENTS WITH OVARIAN CANCER AT THE STAGES  
OF ANTITUMOR TREATMENT**

The analysis of manifestation of fatigue syndrome, disordered cognitive function, emotional state and sleep disturbances was performed in the patients with ovarian cancer before the anticancer treatment started, after neoadjuvant therapy and after surgery. Frequency of the development and intensity of these psychosomatic disorders depending on the type of anticancer treatment was evaluated.

**Key words:** *ovarian cancer patients, antitumor treatment, psychosomatic disorders.*

*Поступила 26.01.15*

УДК 616-006.6-009.7:616.432-089.856-0.89.819-085.832.9

*А.В. Цыганков*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА СЕЛЕКТИВНОЙ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОЙ КРИОДЕСТРУКЦИИ АДЕНОГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С III–IV СТАДИЕЙ ОНКОПРОЦЕССА**

Обследовано 63 онкобольных в III–IV стадии процесса, которым проведено оперативное вмешательство методом стереотаксической селективной трансназально-трансфеноидальной криодеструкции аденогипофиза. Достигнуто полное купирование болевого синдрома у 59 пациентов (94 %), частичное – у 2 (3 %). Результаты обследования показали достоверное снижение соматотропного, тиреотропного, адренокортикотропного гормона и пролактина у оперированных больных. Применение данного метода позволяет достичь купирования болевого синдрома в первые часы после вмешательства и сохранить противоболевой эффект на протяжении жизни пациента.

**Ключевые слова:** *стереотаксическая криодеструкция, аденогипофиз, болевой синдром онкобольных III–IV стадии, улучшение качества жизни.*

В настоящее время одной из важнейших задач онкологии в паллиативном лечении онкобольных является улучшение качества жизни пациентов (купирование болевого синдрома, дезинтоксикация).

Онкологический процесс III–IV стадии сопровождается наличием метастазов, которые поражают различные органы и ткани и вызывают болевой синдром. Показатели выживаемости и качества жизни у больных с множественным поражением скелета существенно ниже, чем у пациентов без костных метастазов [1]. В течение последних 50 лет предпринимаются попытки купировать боль различными методами [2–5], в том числе и хирургической, химической или лучевой гипофизэктомией. Такое лечение пациентов требует участия широкого круга специалистов: онкологов, хирургов, нейрохирургов, радиологов, специалистов в области противоболевой терапии и паллиативной медицины.

Успех терапии зависит от множества факторов, среди которых морфологическая принадлежность опухоли, количество и локализация метастазов в различные органы, вид костного поражения (остеолитический или остеобластический), степень выраженности болей до лечения.

Разработаны различные методы воздействия на аденогипофиз, в том числе и криодеструкция. Впервые положительный эффект от

гипофизэктомии при метастатическом раке молочной железы был получен в 1953 г. R. Luft et H. Olivercona [6]. Однако долгое время данное лечение оставалось травматичным и сопровождалось рядом серьезных осложнений (нарушение зрения, пангипопитуитаризм, сахарный диабет и др.) [7–9]. Одним из первых методов абляции гипофиза стало интерстициальное облучение путем имплантации в гипофиз радиоактивного изотопа Иттрий90, описанное W. Greening и S. Thompson в 1966. С развитием радиотерапии и появлением протонных ускорителей открылись новые возможности для неинвазивного, безопасного воздействия на внутренние ткани и органы с целью абляции и лечения [10, 11]. Б.В. Кондратьев с соавт. выполнили абляцию передней доли гипофиза при помощи протонного ускорителя 98 больным диссеминированным и местно-распространенным раком простаты. У 70 % больных отмечался выраженный анальгезирующий эффект, лучевых осложнений выявлено не было. Положительный эффект наступал через 6–12 месяцев после лечения в виде стабилизации опухолевого процесса и снижения уровня тропных гормонов гипофиза, следствием чего была отмена гормонотерапии [12].

Целью исследования было повысить эффективность противоболевого лечения и улучшения качества жизни онкобольных III–IV стадии заболевания.

© А.В. Цыганков, 2015

**Материал и методы.** Обследовано и прооперировано 63 больных с III–IV стадией онкологического процесса, из них 47 с гормонозависимыми и 16 с гормононезависимыми новообразованиями. Возраст пациентов колебался от 14 до 81 года, среди них было 30 мужчин и 33 женщины. У всех пациентов было проведено комплексное исследование, включавшее клинические, лабораторные, функциональные и специальные методы диагностики, в том числе определение уровня гормонов гипофиза. Все больные были осмотрены нейроофтальмологом, оториноларингологом, невропатологом, терапевтом, эндокринологом до и после операции. Распределение больных по группам следующее:

Виды новообразования	Количество больных
<b>Гормонозависимые</b>	47
Рак простаты	20
Рак молочной железы	20
Рак щитовидной железы	7
<b>Гормонезависимые</b>	16
Рак мочевого пузыря	1
Меланома	2
Аденокарцинома кишечника	7
Аденокарцинома легких	6

Криодеструкция проводится следующим образом [13–16].

- Голову больного помещают в стереотаксический аппарат и неподвижно закрепляют специальными фиксаторами.

- В заранее выбранный носовой ход вводят направляющий трепан. Ориентируясь по внешним признакам, инструмент направляют на область дна турецкого седла. Проводят рентген-контроль положения направляющего трепана во фронтальной и сагиттальной плоскостях.

- Выполняют стереотаксические расчеты коррекции углов, на которые необходимо сместить направляющий трепан во фронтальной и сагиттальной плоскостях.

- С помощью стереотаксического прибора корректируют направление трепана и выполняют рентген-контроль положения направляющего трепана в двух плоскостях.

- Накладывают фрезевое отверстие в передней стенке основной пазухи с помощью направляющего трепана, который входит в основную пазуху.

- В направляющий трепан вводят эндоскоп и под визуальным контролем трепан про-

двигают ко дну турецкого седла. Рентген-контроль проводят в двух плоскостях.

- С помощью внутренней фрезы направляющего трепана накладывают фрезевое отверстие в дне турецкого седла и перфорируют капсулу гипофиза.

- Вводят кризонд в гипофиз, выполняют рентген-контроль его положения (в двух проекциях). Следом выполняют селективную криодеструкцию аденогипофиза.

- Через 3 минуты кризонд удаляют, зону крионекроза (видимую часть) осматривают с помощью жесткого эндоскопа. Инструменты извлекают.

- Носовые ходы на 24 часа тампонируют мазевыми турундами.

**Результаты и их обсуждение.** Купирование болевого синдрома наблюдалось через несколько часов после операции. Из 63 прооперированных больных полное купирование болевого синдрома наблюдалось у 59 (94 %), частичное – у 2 (3 %), отсутствие эффекта – у 2 (3 %), таблица.

У наблюдаемой группы пациентов рецидив болей не наступил.

Максимальный период наблюдения отдельных пациентов составил 7 лет. Побочные эффекты наблюдались у 10 из 63 пациентов: головная боль – у 6, гипопитуитарный синдром – у 2, ликворея – у 2.

У всех пациентов были исследованы концентрации гормонов гипофиза в сыворотке крови до и после оперативного вмешательства (рисунок). Отмечалось достоверное снижение уровня гипофизарных гормонов: СТГ с 15–25 до 5–10 мкМЕ/мл, ТТГ с 100–115 до 15–25 мкг/мл, пролактин со 100–110 до 15–30 нг/мл; АКТГ со 100–150 до 75–120 пкг/мл.

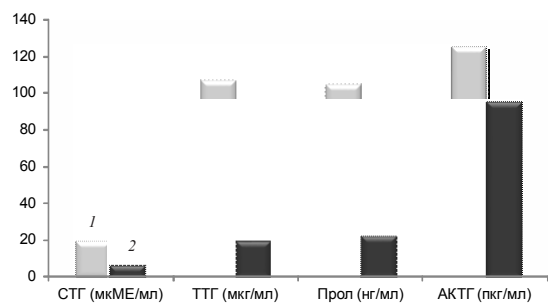
На сегодняшний день механизм развития противоболевого эффекта вследствие частичного или полного разрушения гипофиза достоверно неизвестен. Большинство онкологических пациентов с болевым синдромом испытывают облегчение при использовании морфина. Одной из гипотез может являться морфиноподобный эффект, развивающийся после абляции аденогипофиза. Известно, что препроопиомеланокортин, являющийся предшественником эндорфина и содержащийся в гипофизе и *nucleus arcuata* гипоталамуса, способен оказывать морфиноподобное действие и купировать болевой синдром. Возможно,

## Наблюдения пациентов после оперативного вмешательства

Время наблюдения после вмешательства	Опухоль	Количество случаев			% выживаемости пациентов
		с полным обезболиванием	с неполным обезболиванием	без обезболивания	
1 нед	H	45	1	1	100,0
	N	14	1	1	
	H+N	59	2	2	
3 нед	H	45	1	1	100,0
	N	14	1	1	
	H+N	59	2	2	
1 мес	H	44	1	1	98,4
	N	14	1	1	
	H+N	58	2	2	
2 мес	H	44	1	0	96,8
	N	14	1	1	
	H+N	58	2	1	
3 мес	H	44	1	0	96,8
	N	14	1	1	
	H+N	58	2	1	
6 мес	H	44	1	0	96,8
	N	14	1	0	
	H+N	58	2	0	
12 мес	H	44	1	0	95,2
	N	14	1	0	
	H+N	57	2	0	

Примечание. H – гормонозависимые опухоли; N – гормонезависимые опухоли.

имеет место повышение уровня эндорфина в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости после криодеструкции гипофиза [17, 18]. Предполагается, что вмешательство запускает высвобождение препроопиомеланокортина в кровь и спинномозговую жидкость, что способствует реализации противоболевого эффекта.



Уровень гормонов до (1) и после (2) вмешательства

## Выводы

1. Стереотаксическая селективная трансназально-трансфеноидальная криодеструкция аденогипофиза является одним из эффективных методов купирования болевого синдрома у онкологических больных III–IV стадии процесса.

2. Стереотаксическая селективная трансназально-трансфеноидальная криодеструкция аденогипофиза имеет ряд преимуществ перед другими методиками (лучевой, радиоизотопной и др.): миниинвазивность методики, низкая травматичность и, как следствие, низкий процент осложнений; длительность вмешательства, в среднем, 30 минут; наступление обезболивающего эффекта в течение первых часов после операции; сохранение про-

тивоболевого ефекта на весь період спостереження за пацієнтом, незалежно від ступеня гормональної активності пухлики; можливість виконання втручання у пацієн-

тов з важкою соматичною патологією; відсутність необхідності застосування дорожнього обладнання і витратних матеріалів.

### Література

1. *Smith H.S.* Painful osseous metastases / H.S. Smith // *Pain Physician*. – 2011. – Vol. 14 (4). – P. 373–405.
2. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer / A. Dafermou, P. Colamussi, M. Giganti, et al. // *Europ. J. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 28. – P. 788–798.
3. Metastron Users Group. Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer / S.L. Turner, S. Gruenewald, N. Spry, et al. // *Brit. J. Cancer*. – 2001. – Vol. 84. – P. 297–302.
4. High-dose, single-fraction image guided intensitymodulated radiotherapy for metastatic spinal lesions / Y. Yamada, M.H. Bilsky, D.M. Lovelock, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 71. – P. 484–490.
5. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report / Y. Yamada, D.M. Lovelock, K.M. Yenice, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62. – P. 53–61.
6. *Luft R.* Experiences with hypophysectomy in man / R. Luft, H. Olivecrona // *J. Neurosurg.* – 1953. – Vol. 10. – P. 301–316.
7. Repeat pituitary ablation for advanced prostatic cancer / O. Khan, J. Allen, G. Williams, et al. // *Postgraduate Med. J.* – 1985. – Vol. 61. – P. 433–434.
8. *Morrice G.* Chemical hypophysectomy for cancer pain / G. Morrice // *Advances in Neurology*. – 1977. – Vol. 4. – P. 707–714.
9. Hypophysectomy in the treatment of disseminated carcinoma of the breast and prostate gland / G.T. Tindall, S.S. Ambrose, J.H. Christy, J.M. Patton // *South Med. J.* – 1976. – Vol. 69. – P. 579–583.
10. Gamma knife pituitary radiosurgery for Intractable pain: new treatment trial of thalamic pain syndrome / M. Hayashi, T. Taira, T. Ochiai, et al. // *J. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 102. – P. 38–41.
11. Gamma knife in the treatment of pituitary adenomas: results of a single center / F.A. Zeiler, M. Bieder, A. Kaufmann // *Can J. Neurol. Sci.* – 2013. – Vol. 40 (4). – P. 546–552.
12. Стереотаксическа лучева абляція гіпофіза узким пучком протонів як етап системного лікування місцево-розповсюдженого і метастатического раку передстательної залози / Б.В. Кондратьєв, В.М. Виноградов, Р.А. Шалєк і др. // *Сибірск. онкол. журнал*. – 2008. – Приложение № 1. – С. 69–70.
13. Пат. України на винахід «Спосіб кріохірургічного лікування пухлин гіпофізу» / Сіпій В.І., Циганков О.В., Сторчак О.А. та ін. - № 14852 А; заявл. 27.03.96; опубл. 18.02.1997. Бюл. № 1.
14. Деклараційний патент України на винахід «Спосіб лікування раку передміхурової залози» / Лісовий В.М., Сіпій В.І. Циганков О.В. та ін. - № 33983 А; заявл. 06.05.1999; опубл. 15.02.2001 // *Промислова власність*. – 2001. – Бюл. № 1.
15. *Lesovoy V.* Stereotactic transnasal-transsphenoidal endoscopic miniinvasive selective cryodestruction of adenomas hypophysis and adenoypophysis in hormone-dependent prostate cancer and breast cancer / V. Lesovoy, V. Pyatikop, A. Tsygankov // *EANS 2011 14-th congress of Neurosurgery*. – Rome; 9–14 October, 2011. – P. 1468
16. Стереотаксическа селективна трансназальна трансфеноїдальна криодеструкція аденоми гіпофіза і аденогіпофіза при гормонозависимом раке простати і раке молочної залози з ендоскопією / В.Н. Лесовой, В.А. Пятікоп, А.В. Цыганков і др. // *Матер. конф. нейрохірургів України, г. Судак, 2011.* – Судак, 2011. – С. 25.
17. *Воробьев Н.А.* Возможности лучевой терапии при метастатическом поражении костей / Н.А. Воробьев // *Практическая онкология*. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 117–123.
18. *Lesovoy V.* Stereotactic transnasal-transsphenoidal endoscopic selective cryodestruction of adenomas hypophysis and adenoypophysis in hormone-dependent cancer / V. Lesovoy, V. Pyatikop, A. Tsygankov // *15th WFNS World congress of Neurosurgery, Seoul. Korea, 2013.*

*А.В. Циганков*

**ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТОДУ СЕЛЕКТИВНОЇ ТРАНСНАЗАЛЬНОЇ ТРАНССПЕНОЇДАЛЬНОЇ КРІОДЕСТРУКЦІЇ АДЕНОГІПОФІЗУ У ХВОРИХ З ІІІ–ІV СТАДІЄЮ ОНКОПРОЦЕСУ**

Обстежено і прооперовано 63 хворих в ІІІ–ІV стадії онкопроцесу. Всім хворим було виконано оперативне втручання методом стереотаксичної трансназально-транссфеноїдальної кріодеструкції аденогіпофізу. Досягнутий повний регрес больового синдрому у 59 пацієнтів (94 %), частковий – у 2 (3 %). Показано достовірне зниження соматотропного, тиреотропного і адренокортикотропного гормону та пролактину у оперованих хворих. Доведено, що застосування даного методу дозволяє досягнути редукції больового синдрому в першу добу після втручання і зберегти протибольовий ефект до кінця життя пацієнта.

**Ключові слова:** *стереотаксична кріодеструкція, аденогіпофіз, больовий синдром онкохворих ІІІ–ІV стадій, поліпшення якості життя.*

*A.V. Tsygankov*

**EFFICIENCY METHOD OF SELECTIVE TRANSNASAL TRANSSPHENOIDAL CRYODESTRUCTION OF ADENOHYPHYSIS IN PATIENTS WITH STAGE ІІІ–ІV ONCOLOGICAL DISEASES**

We examined and operated 63 cancer patients with stage ІІІ–ІV process. Patients underwent surgery by stereotactic selective transnasal transsphenoidal cryoablation of adenohypophysis. Complete pain relief was achieved in 59 patients (94%), partial – in 2 patients (3%). The results showed a significant decrease in somatotrophic hormone, thyroid stimulating hormone, adrenocorticotrophic hormone and prolactin levels in patients operated on. Application of this method allows to achieve relief of pain in the first hours after the intervention and save the analgesic effect during the patient's life.

**Key words:** *stereotactic cryodestruction, adenohypophysis, pain in patients with stage ІІІ–ІV oncological disease, improving quality of life.*

*Поступила 23.09.14*

## ОРТОПЕДІЯ

УДК 616.721.1-089.87-06-07-037

*О.В. Рябов*

*Харьковский национальный медицинский университет*

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАЗВИТИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ УГРОЖАЮЩИХ СОСТОЯНИЙ ПОСЛЕ ПОЯСНИЧНОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ

Проведено клинико-рентгенологическое и биохимическое исследование пациентов до выполнения поясничной микродискэктомии и в послеоперационном периоде с различными вариантами структурно-функциональных нарушений со стороны позвоночно-двигательного сегмента, развившихся в раннем, ближайшем и отдаленном периодах после операции. Выявлены клинико-рентгенологические и биохимические признаки с достаточно высокой статистической значимостью корреляции с видом угрожающего состояния. Составлены прогностические таблицы, позволяющие на дооперационном этапе прогнозировать возможность развития угрожающих состояний после поясничной микродискэктомии.

**Ключевые слова:** поясничная микродискэктомия, послеоперационные осложнения, прогнозирование осложнений.

Дегенеративно-дистрофические заболевания поясничного отдела позвоночника составляют одну из наиболее сложных и актуальных проблем ортопедии и нейрохирургии. В отечественной и зарубежной литературе широко освещены методы хирургического лечения протрузий и грыж поясничных межпозвоночных дисков (МПД) [1–3].

Анализ данных литературы свидетельствует, что методом выбора, все больше привлекающим внимание многих хирургов, является поясничная микродискэктомия. Несмотря на высокий процент положительных результатов микродискэктомии, в 4–9 % случаев встречаются неудовлетворительные результаты, связанные с интра- и послеоперационными осложнениями, что влияет на конечный результат лечения пациентов [4–12]. Поэтому необходимо разработать критерии прогнозирования возникновения угрожающих состояний в послеоперационном периоде, что позволит повысить эффективность результатов данного оперативного вмешательства при протрузиях и грыжах поясничных МПД. Прогнозирование результатов нейрохирургических операций при грыжах МПД с помощью таб-

личных методов снизит количество ошибок, допускаемых врачами, на 15–30 %. Разнообразие угрожающих состояний микродискэктомии при протрузиях и грыжах поясничных МПД в послеоперационном периоде, индивидуальность вариантов их клинического течения, многочисленность анализируемых факторов и симптомов требуют привлечения математических методов и компьютерных средств, которые позволят анализировать данные клинических и параклинических методов обследования у данной группы пациентов и результативно использовать их для табличного прогнозирования осложнений на дооперационном этапе [13–18].

Целью работы явилось улучшение результатов поясничной микродискэктомии при протрузиях и грыжах поясничных МПД на основании разработанных критериев прогнозирования развития осложнений микродискэктомии на дооперационном этапе с использованием данных клинико-рентгенологического и биохимического обследования пациентов.

**Материал и методы.** Выполнено клиническое обследование 420 пациентов с протрузиями и грыжами поясничных МПД, которым

© О.В. Рябов, 2015

в клинике Института патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины выполнена микрохирургическая дискэктомия.

Пациенты были разделены на две основные группы: I – 324 пациента, у которых в послеоперационном периоде осложнений не отмечалось; II – 96 пациентов с различными вариантами структурно-функциональных нарушений со стороны позвоночно-двигательного сегмента, развившихся в раннем, ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Группа II разделена на подгруппы: IIa – 46 пациентов, у которых в раннем и отдаленном послеоперационном периоде развился или прогрессировал клинически значимый спондилоартроз; IIб – 18 пациентов с рецидивом грыжи на ранее оперированном или смежных уровнях; IIв – 14 пациентов с развившейся послеоперационной нестабильностью на оперированном или смежных сегментах; IIг – 13 пациентов с послеоперационным рубцовым стенозом позвоночного канала; IIд – 5 пациентов с послеоперационным дисцитом.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей.

В процессе объективного клинического обследования регистрировали деформацию позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскостях, ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника, репродукцию поясничной или отраженной боли при движении в поясничном отделе позвоночника в различных плоскостях. Проводили тщательное неврологическое обследование: оценивали нарушения в чувствительной и рефлекторной сфере, наличие корешкового или ирритативного синдрома, синдромов стойкой радикулоишемии и перемежающейся хромоты, тяжесть неврологических нарушений.

Исследовали рентгенограммы 156 пациентов до операции и в различные сроки послеоперационного периода. Изучали спондилограммы, выполненные в переднезадней и боковой проекциях, а также функциональные рентгенограммы в профиль при максимальном сгибании и разгибании поясничного отдела позвоночника. Также определяли структуру позвонков до и после операции, наличие или отсутствие рентгенологических признаков спондилоартроза до операции и после нее

в оперированных и смежных сегментах, степень выраженности спондилоартроза.

Материалом биохимического исследования являлась жидкая среда (кровь) 119 пациентов с протрузиями и грыжами поясничных МПД, которым была показана поясничная микродискэктомия. Больных с осложнениями в послеоперационном периоде или прогрессированием дегенеративно-дистрофических изменений в поясничном отделе позвоночника обследовали при поступлении и после выявления угрожающего состояния. Выбор методов биохимического обследования основывался на необходимости получения максимально возможной информации о метаболизме, в первую очередь соединительной ткани, а также о некоторых наиболее важных соматических параметрах. С этой целью определяли углеводно-белковые комплексы (гликопротеины) по методу О.П. Штейнберга и Я.И. Доценко [19], сиаловые кислоты по Гессу, общие хондроитинсульфаты по методу Ю.Ю. Лапса, Л.И. Слуцкого [20], энзиматические маркеры обмена веществ в соединительной ткани, в частности активность щелочной фосфатазы, по методу Боданского [21]. Определяли содержание общего белка биуретовым методом, холестерина – методом Илька, мочевины – диацетилглиоксимным методом,  $\beta$ -липопротеидов – методом Бурштейна и Самай, билирубина – методом Йендрашика [21]. Протеинограмму изучали с разделением фракций методом электрофореза на бумаге. Минеральный обмен исследовали путем определения уровня в сыворотке крови кальция по методу Моизиса и Зака [22] и неорганического фосфора по Фиске–Субарроу [21]. Также определяли активность аминотрансфераз – аламинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) по методу Райтмана–Френкеля [23]. Гаптоглобин определяли по реакции с гемоглобином; С-реактивный протеин – по инструкциям, прилагаемым к набору реактивов.

Статистическую обработку результатов проводили по методу Фишера–Стьюдента. Различия между группами считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Каждый случай описан 50 признаками, определенными при анкетировании больных в результате клинко-рентгенологического обследования. Из 50 клинко-рентгенологических признаков



выделено 16, и для них выполнен расчет частоты встречаемости градаций признаков при каждом виде осложнения [24]. Рассчитаны диагностические коэффициенты градаций признаков  $DK(x_j^i) = 10 \lg P(x_j^i/A)/P(x_j^i/B)$  и диагностические коэффициенты признаков  $DK(x_j) = \sum_{i=1}^N DK(x_j^i)$ , где  $N$  – количество градаций признака  $x_j$ . Вычислены информативности градаций признаков  $I(x_j^i) = \frac{1}{2} DK(x_j^i)(P(x_j^i/A) - P(x_j^i/B))$  и информативность признаков  $I(x_j) = \sum_{i=1}^N I(x_j^i)$ .

**Результаты и их обсуждение.** Сравнение информативности признаков, характеризующих болевой синдром у больных группы I и подгруппы Па показало, что наибольшей информативностью обладал такой признак, как условие уменьшения боли ( $I = 1,87$ ), а из градаций по данному признаку – уменьшение боли в вынужденном анталгическом положении ( $DK = 6, I = 1,07$ ) и уменьшение боли при отдыхе в горизонтальном положении ( $DK = -2, I = 0,25$ ). Высокой информативностью обладал признак иррадиация боли в нижних конечностях ( $I = 1,02$ ), а из градаций данного признака – иррадиация боли в нижних конечностях до тыльной стороны ( $I = 0,44$ ) и до пальцев ( $DK = -5, I = 0,32$ ) стопы.

Информативными являлись такие клинические признаки, как причина последнего обострения ( $I = 2,27$ ) и частота рецидивов ( $I = 0,59$ ), а прогностически значимыми такие градации, как утомление в качестве причины последнего обострения ( $DK = -8, I = 1,55$ ), и частота рецидивов 2 и более раз в год ( $DK = -4, I = 0,5$ ).

В группе признаков, характеризующих миотонические реакции, наибольшей информативностью обладал признак – характер деформации позвоночника во фронтальной плоскости ( $I = 2,85$ ), а из градаций данного признака – альтернирующий сколиоз ( $DK = -7, I = 2,04$ ). Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника ( $I = 1,55$ ) во всех направлениях ( $DK = -4, I = 0,7$ ), репродукция поясничной ( $I = 1,52$ ) и отраженной ( $I = 0,72$ ) боли при сгибании ( $DK = -3$ ) указывали на возможность прогрессирования или развития клинически значимого спондилоартроза.

Данные рентгенометрии показали, что наибольшей информативностью и прогностической значимостью обладали количественные показатели. Так, наиболее информативен ин-

декс формы диска ( $I = 1,54$ ) в градациях 2,0–3,0 ( $DK = 5; I = 1,01$ ) и >3,0 ( $DK = -5; I = 0,32$ ). В пользу подгруппы Па указывали признаки спондилоартроз в смежных сегментах ( $DK = -2$ ) и индекс диска ( $I = 0,68$ ) в градации 0,1–0,2 ( $DK = -5; I = 0,38$ ).

Анализ информативности признаков в группе I и подгруппе Пб показал, что среди характеризующих болевой синдром признаков высоко информативным был такой, как иррадиация боли в нижних конечностях ( $I = 1,57$ ) в таких градациях, как иррадиация боли до тыльной стороны ( $DK = 7; I = 0,74$ ) и пальцев ( $DK = -6; I = 0,63$ ) стопы.

Информативными и прогностически ценными являлись такие клинические признаки, как частота рецидивов ( $I = 1,46$ ) при частоте рецидивов 2 и более раз в год ( $DK = -6; I = 1,1$ ) и причина последнего обострения ( $I = 1,02$ ) в градации утомление как причина последнего обострения ( $DK = -5; I = 0,38$ ).

В группе признаков, характеризующих миотонические реакции, наиболее информативен признак ограничение подвижности позвоночника ( $I = 2,08$ ). При этом ограничение сгибания позвоночника ( $DK = 8; I = 1,11$ ) наблюдалось у пациентов I группы, а ограничение всех движений в поясничном отделе позвоночника ( $DK = -4; I = 0,8$ ) указывало на возможность развития рецидива грыжи. Также информативны такие признаки, как характер деформации позвоночника во фронтальной плоскости ( $I = 0,59$ ) при стойком контрлатеральном сколиозе ( $DK = -1; I = 0,03$ ) и репродукция отраженной боли при движениях ( $I = 0,50$ ) при появлении отраженной боли в положении сгибания ( $DK = -2; I = 0,25$ ).

Рентгенометрические данные указывали на высокую информативность и прогностическую ценность таких признаков, как индекс диска ( $I = 3,90$ ) в градации 0,1–0,2 ( $DK = -10; I = 2,99$ ) и индекс формы диска ( $I = 2,48$ ) в градациях 2,0–3,0 ( $DK = 7; I = 1,71$ ) и 1,0–2,0 ( $DK = -5; I = 0,38$ ) соответственно.

Сравнение информативности признаков, характеризующих болевой синдром, у больных группы I и подгруппы Пв показало, что наибольшей информативностью обладает признак иррадиация боли в нижних конечностях ( $I = 1,02$ ) в градациях иррадиация боли до тыльной стороны ( $DK = 6; I = 0,58$ ) и пальцев ( $DK = -5; I = 0,36$ ) стопы.

Из клинических признаков наибольшей информативностью обладал признак причина последнего обострения ( $I=1,43$ ), а из градаций данного признака – резкое некоординированное движение (ДК = 6;  $I = 0,58$ ) и утомление (ДК = -5;  $I = 0,36$ ) как причины последнего обострения.

Из группы, характеризующей миотонические реакции, наиболее информативен признак ограничение подвижности позвоночника ( $I = 1,20$ ). При этом ограничение сгибания в поясничном отделе позвоночника (ДК = 7;  $I = 0,91$ ) наблюдалось у больных I группы, а отсутствие движений в поясничном отделе позвоночника (ДК = -2;  $I = 0,16$ ) указывало на вероятность развития или прогрессирования нестабильности ПДС. Также высоко информативны признаки: репродукция отраженной боли при движениях ( $I = 1,14$ ), характер деформации позвоночника во фронтальной плоскости ( $I = 1,09$ ) и репродукция поясничной боли при движениях ( $I = 0,63$ ), в градациях – репродукция отраженной боли при ротации в ипсилатеральную сторону (ДК = -7;  $I = 1,00$ ), отсутствие деформации позвоночника во фронтальной плоскости (ДК = -4;  $I = 0,89$ ) и репродукция поясничной боли при разгибании (ДК = -3;  $I = 0,63$ ), указывающие на возможность развития нестабильности ПДС в послеоперационном периоде.

Из рентгенометрических показателей наибольшей информативностью обладали признаки: индекс формы диска ( $I = 1,02$ ) в градациях 1,0–2,0 (ДК = 7;  $I = 0,91$ ) и 2,0–3,0 (ДК = -1;  $I = 0,09$ ), а также индекс диска ( $I = 0,60$ ) в градациях 0,3–0,4 (ДК = 4;  $I = 0,51$ ) и 0,2–0,3 (ДК = -1;  $I = 0,09$ ).

Сравнительная оценка группы I и подгруппы IIг показала, что из признаков, характеризующих болевой синдром, большей информативностью обладали такие: условие уменьшения боли ( $I = 1,20$ ) в градациях отсутствие движений в поясничном отделе позвоночника (ДК = 5;  $I = 0,78$ ) и уменьшение боли в горизонтальном положении (ДК = -3;  $I = 0,42$ ), а также признак иррадиация боли в нижних конечностях ( $I = 0,50$ ) в градации иррадиация боли в нижних конечностях до пальцев стопы (ДК = -4;  $I = 0,20$ ).

В группе таких клинических признаков, как причина последнего обострения ( $I = 2,00$ ) и частота рецидивов ( $I = 0,74$ ), наибольшей про-

гностической значимостью, указывающей на возможность развития в послеоперационном периоде рубцового стеноза позвоночника, обладали такие градации, как утомление (ДК = -7;  $I = 0,84$ ) и частота рецидивов 2 и более раз в год (ДК = -5;  $I = 0,62$ ).

Из группы признаков, характеризующих миотонические реакции, наиболее информативен такой признак, как репродукция поясничной боли при движениях ( $I = 2,39$ ), а из градаций – репродукция поясничной боли при сгибании (ДК = -3;  $I = 0,57$ ). Ограничение подвижности позвоночника ( $I = 1,42$ ) и характер деформации во фронтальной плоскости ( $I = 1,07$ ) также оказались весьма информативными. При этом ограничение всех движений в поясничном отделе позвоночника (ДК = -4;  $I = 0,85$ ) и альтернирующий сколиоз поясничного отдела позвоночника (ДК = -5;  $I = 0,63$ ) отмечались у больных IIг подгруппы.

В пользу возможности развития рубцового стеноза позвоночного канала могут указывать такие информативные рентгенометрические признаки, как индекс диска ( $I = 2,37$ ) и сагитальный диаметр позвоночного канала ( $I = 2,1$ ) в градациях 0,1–0,2 (ДК = -8;  $I = 1,27$ ) и 11–13 мм (ДК = -5;  $I = 0,41$ ) соответственно.

Сравнительная оценка информативности признаков, характеризующих болевой синдром у больных группы I и подгруппы IIд, показала, что наибольшей информативностью обладали следующие: условие уменьшения боли ( $I = 0,93$ ) и симптомы, сопровождающие боль ( $I = 0,50$ ), а в градациях – уменьшение боли в вынужденном анталгическом положении (ДК = 4;  $I = 0,53$ ) и уменьшение боли в горизонтальном положении (ДК = -3;  $I = 0,40$ ).

На возможность развития дисцита указывали такие клинические признаки, как частота рецидивов заболевания ( $I = 4,66$ ) 2 и более раз в год (ДК = -8;  $I = 2,66$ ), а также причина последнего обострения ( $I = 1,63$ ).

Из признаков, характеризующих миотонические реакции, наибольшей информативностью обладали: ограничение подвижности позвоночника ( $I = 2,19$ ), репродукция поясничной боли при движениях ( $I = 0,80$ ) и репродукция отраженной боли при движениях ( $I = 0,80$ ). Из градаций данных признаков на возможность развития дисцита указывали ограничение движений в поясничном отделе позвоночника во всех направлениях (ДК = -5), репро-

дукция поясничной (ДК = -2) и отраженной (ДК = -2) боли при сгибании.

Из рентгенометрических признаков высокоинформативными были индекс формы диска (I = 3,66) в градации >3,0 (ДК = -10; I = 2,66) и индекс диска (I = 0,66) в градации 0,2–0,3 (ДК = -2; I = 2,66).

Для проведения анализа информативности биохимических признаков были отобраны показатели, имеющие статистически значимые различия между I группой и подгруппами II группы.

Проведенный анализ информативности биохимических признаков между I группой и Па подгруппой показал, что высокой информативностью обладали признаки: АлАТ (I = 2,74) в градации 0,3–0,5 ммоль/л·ч (ДК = -7); холестерин (I = 2,43) – 4,1–5,0 ммоль/л (I = 1,57, ДК = -9); креатинин (I = 1,36) – 66,0–75,0 мкмоль/л (ДК = -7). В пользу возможности развития или прогрессирования клинически значимого спондилоартроза указывали такие признаки, как β-липопротеиды (I = 1,02) – 41,0–50,0 ед. (I = 0,5, ДК = -5); хондроитинсульфаты (I = 1,0) в градации < 0,100 г/л (I = 0,77, ДК = -4); щелочная фосфатаза (I = 0,8) – 1,51–2,00 ммоль/(л·ч) (I = 0,4, ДК = -3).

При сравнении биохимических признаков у больных I группы и Пб подгруппы прогностически значимыми были сиаловые кислоты (I = 2,65) – 2,01–2,50 ммоль/л (I = 2,59, ДК = -9); билирубин (I = 2,11) в градации 13,1–14,0 мкмоль/л (I = 1,95, ДК = -9); щелочная фосфатаза (I = 1,58) – 1,01–1,50 ммоль/л·ч (I = 0,83, ДК = -4).

Сравнение информативности признаков у больных I группы и Пв подгруппы показало,

что на вероятность развития или прогрессирования нестабильности позвоночно-двигательного сегмента указывали такие биохимические признаки, как щелочная фосфатаза (I = 1,66) в градации < 0,8 ммоль/(л·ч) (ДК = -8); сиаловые кислоты (I = 0,95) – 2,01–2,50 ммоль/л (I = 0,92, ДК = -6); хондроитинсульфаты (I = 0,4) в градации < 0,100 г/л (I = 0,4, ДК = -3).

Анализ информативности признаков больных I группы и Пг подгруппы показал, что на возможность развития рубцового стеноза позвоночного канала указывают такие признаки, как щелочная фосфатаза (I = 2,25) в градации 1,01–1,50 ммоль/(л·ч) (ДК = -6); АлАТ (I = 0,57) в градации 0,3–0,5 ммоль/(л·ч) (ДК = -4).

Сравнительный анализ биохимических признаков между I группой и Пд подгруппой больных позволил выявить наиболее информативными тимоловую пробу (I = 0,81) в градации 1,1–2,0 ед. SH (I = 0,78, ДК = -4), хондроитинсульфаты (I = 0,56) в градации 0,101–0,200 г/л (I = 0,53, ДК = -3).

На основании проведенного анализа информативности и прогностической значимости клинико-рентгенологических и биохимических признаков составлены прогностические таблицы, позволяющие на дооперационном этапе прогнозировать возможность развития угрожающих состояний после поясничной микродисэктомии.

При избранном уровне допустимой ошибки 5 % пороговая сумма прогностических коэффициентов составляет +13 (в послеоперационном периоде вероятно развитие угрожающего состояния) или -13 (возможно, угрожающее состояние не разовьется). Если ни один из порогов не достигнут, то имеющейся

### Результаты проверки прогностических таблиц

Вид осложнения	Абс. ч.	%	Прогноз									
			без учета зоны неопределенности				с учетом зоны неопределенности					
			правильный		неопределенный		правильный		неопределенный		ошибочный	
			абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Спондилоартроз	46	47,9	37	80,4	9	19,6	26	56,5	11	23,9	9	19,6
Рецидив грыжи	18	18,8	11	61,1	7	38,9	4	22,2	7	38,9	7	38,9
Нестабильность	14	13,5	10	71,4	4	28,6	10	71,4	0	0	4	28,6
Рубцовый стеноз	13	14,6	8	61,5	5	38,5	1	7,7	7	53,8	5	38,5
Дисцит	5	5,2	4	80	1	20	3	60	1	20	1	20
Всего	96	100	70	73	26	27	44	46	26	27	26	27

информации недостаточно для решения вопроса о намеченном уровне надежности. Такой ответ считается неопределенным.

Проверка прогностических таблиц проведена на том же клиническом материале. Результаты проверки представлены в таблице.

Как видно из таблицы, в группе без учета зоны неопределенности правильность прогнозов по видам осложнений находилась в пределах 61,1–80,4 %. В целом правильный прогноз оказался у 73 % пациентов, неопределенный – у 27 %. В группе с учетом зоны неопределенности правильный прогноз соста-

вил 46 %, неопределенный и ошибочный – по 27 %.

### Выводы

Предложенные нами таблицы обладают достаточно высокой прогностической ценностью и вполне могут быть использованы для выбора тактики оперативного вмешательства с целью максимального снижения риска послеоперационных осложнений. Для прогнозирования развития осложнений после микродисэктомии могут быть использованы как данные клинико-рентгенологического обследования, так и биохимические показатели.

### Литература

1. Савенков В.П. Клиника и хирургическое лечение рецидивирующих пояснично-крестцовых радикулитов / В.П. Савенков, С.М. Идричан // Актуальные вопросы военной нейрохирургии. – СПб., 1997. – С. 224–226.
2. Caspar W. A new surgical procedure for lumbar disc herniation causing less tissue damage through a microsurgical approach / W. Caspar // *Advances in Neurosurg.* – 1977. – Vol. 4. – P. 74–80.
3. Wenger M. A novel surgical treatment of lumbar disc herniation in patients with long-standing degenerative disc disease / M. Wenger, T.M. Markwalder // *J. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 2, № 5. – P. 515–520.
4. Борзунов А.А. Анализ рецидивов и хирургическая профилактика осложнений грыж межпозвонковых дисков на поясничном уровне : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28 / А.А. Борзунов. – М., 2006. – 16 с.
5. Лебедев А.С. Отдаленные результаты хирургического лечения грыж поясничных межпозвонковых дисков и пути их улучшения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28 / А.С. Лебедев. – СПб., 2002. – 17 с.
6. Любищев Ю.С. Отдаленные результаты микрохирургического удаления грыж поясничных дисков / Ю.С. Любищев // *Периферическая нервная система.* – Минск, 1990. – Вып. 13. – С. 201–205.
7. Тарасенко О.Н. Ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с компрессионным перидуральным фиброзом / О.Н. Тарасенко // *Матер. IV съезда нейрохирургов России.* – М., 2006. – С. 114.
8. Черемкин С.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения компрессионных форм остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28 / С.Н. Черемкин. – СПб., 2008. – 15 с.
9. Failed Back Surgery Syndrome при поясничном остеохондрозе / А.Г. Епифанцев, А.А. Луцик, Т.В. Чижикова и др. // *Матер. IV съезда нейрохирургов России.* – М., 2006. – С. 40.
10. Houten J.K. Bowel injury as a complication of microdiscectomy: case report and literature review / J.K. Houten, A.K. Frempong-Boadu, M.S. Arkovitz // *J. Spinal Disord Tech.* – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 248–250.
11. Kloc W. Results of the disk microsurgery nucleus pulposus / W. Kloc // *Chir. Narzadow Ruchu Ortop. Pol.* – 2000. – Vol. 65, № 1. – P. 59–64.
12. Moore A.J. Long-term results of microlumbar discectomy / A.J. Moore, J.D. Chilton, D. Uttley // *Br. J. Neurosurg.* – 1994. – Vol. 8, № 3. – P. 319–326.
13. Алексахин С.В. Прикладной статистический анализ данных. Теория. Компьютерная обработка. Области применения: в 2 т. / С. В. Алексахин. – М. : ПРИОР, 2002. – 688 с.
14. Дуброва Т.А. Статистические методы прогнозирования : учеб. пособие для вузов / Т. А. Дуброва. – М. : ЮНИТИ-ДАНА, 2003. – 206 с.
15. Коновалов Н.А. Прогнозирование микрохирургического лечения грыж межпозвонковых дисков на пояснично-крестцовом уровне : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.28. / Н.А. Коновалов. – М., 1999. – 23 с.
16. Статистика в медицинских исследованиях / А.А. Глухов, А.М. Земсков, Н.А. Степанян и др. – Воронеж : Водолей, 2005. – 158 с.

17. Харьков С.В. Математические модели, метод и алгоритмы прогнозирования послеоперационных осложнений при урологических заболеваниях : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 05.11.17 / С.В. Харьков. – Курск, 2012. – 17 с.
18. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
19. Штейнберг С.Я. Новый метод определения гликопротеидов в сыворотке и плазме крови / С.Я. Штейнберг, Я.Н. Доценко // Врач. дело. –1962. – № 12. – С. 43–45.
20. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. – Рига: Медицина, 1968. – 427 с.
21. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – Т. 2. – 463 с.
22. Тодоров Й. Комплексонометрическое определение кальция в сыворотке крови по методу Моизиса и Зака / Й. Тодоров // Клинические лабораторные исследования в педиатрии. – София : Медицина и физкультура, 1968. – С. 666.
23. Френкель Л.А. Модификация микрометода определения сиаловых кислот в биологических тканях. Рационализаторские предложения и изобретения в медицине / Л.А. Френкель, А.И. Ланько. – К.: Здоров'я, 1978. – 369 с.
24. Генкин Я.Я. Новая информационная технология анализа медицинских данных / Я.Я. Генкин. – СПб.: Политехника, 1999. – 191 с.

**О.В. Рябов**

#### **ПРОГНОЗУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ РОЗВИТКУ І ВДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ЗАГРОЗЛИВИХ СТАНІВ ПІСЛЯ ПОПЕРЕКОВОЇ МІКРОДИСКЕКТОМІЇ**

Здійснено клініко-рентгенологічне та біохімічне дослідження пацієнтів до виконання поперекової мікродискектомії і в післяопераційному періоді з різними варіантами структурно-функціональних порушень з боку хребетно-рухового сегмента, розвинених в ранньому, найближчому і віддаленому періодах після операції. Виявлено клініко-рентгенологічні та біохімічні ознаки з досить високою статистичною значущістю кореляції з видом загрозливого стану. На підставі проведеного аналізу інформативності та прогностичної значущості клініко-рентгенологічних і біохімічних ознак складені прогностичні таблиці, що дозволяють на доопераційному етапі прогнозувати можливість розвитку загрозливих станів після поперекової мікродискектомії.

**Ключові слова:** поперекова мікродискектомія, післяопераційні ускладнення, прогнозування ускладнень.

**О. V. Ryabov**

#### **PREDICTION OPPORTUNITIES TO DEVELOP AND IMPROVE THE DIAGNOSIS OF THREATENING CONDITION AFTER LUMBAR MICRODISKECTOMY**

A clinical-radiological and biochemical study of patients before performing a lumbar microdiscectomy and postoperatively with different variants of structural and functional disorders of the vertebral-motor segment, were developed in the early, immediate and late postoperative periods. Identified clinical-radiological and biochemical features with sufficiently high statistically significant correlation with sea-threatening condition. It was composed prognostic table, allowing preoperative predict the possibility of threatening conditions after lumbar microdiscectomy.

**Key words:** lumbar microdiscectomy, postoperative complications, prediction of complications.

*Поступила 03.12.14*

## ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

УДК 612.845.5:617.755:617.731(048.8)

*О.А.Тарануха**Харьковский национальный медицинский университет***НАРУШЕНИЯ ЦВЕТОВОСПРИЯТИЯ. (ОБЗОР)**

В работе обсуждаются врожденные (наследуемые по сцепленному с X-хромосомой признаку) расстройства цветовосприятия, среди которых наиболее часто встречается аномальная трихромазия. Показано, что исследование цветового зрения применимо в клинической оценке при наследственных врожденных и приобретенных заболеваниях глазного яблока, зрительного анализатора.

**Ключевые слова:** аномальная трихромазия, приобретенные нарушения цветовосприятия, колбочки сетчатки.

Официальное академическое описание ограниченного цветовосприятия как дефекта зрения появилось удивительно поздно, хотя Ломоносов высказал мысль о наличии в глазу цветочувствительных аппаратов (колбочек сетчатки) трех видов еще в 1756 г. Но лишь в 1794 г. Джон Дальтон (John Dalton) выступил с докладом о частичной цветовой слепоте. Так возник термин «дальтонизм», который связан с именем английского ученого Джона Дальтона, описавшего один из видов цветовой слепоты на основании собственных ощущений и ощущений членов своей семьи. Джон Дальтон, как и два его брата, не различал красный цвет, но не знал об этом вплоть до 26 лет. После публикации книги Дальтона слово «дальтонизм» на протяжении долгого времени применялось к любым нарушениям цветового зрения [1–3].

Согласно трехкомпонентной теории, нормальное цветовое восприятие называется трихроматией. Девяносто два процента населения, имеющие нормальное цветовое зрение, называются трихроматами [4]. Они имеют все три типа (варианта) цветовоспринимающих элементов – колбочек (красные, зеленые и синие), нормальную концентрацию пигмента в колбочках (эритролейба у красных R-колбочек, хлоролейба у зеленых G-колбочек, цианолейба у синих B-колбочек) и нормальные электрические свойства сетчатки [1, 5–8].

Расстройство цветового зрения бывает врожденным и приобретенным, полным или

неполным (частичным). При полной цветовой слепоте все цвета представляются одинаковыми (серыми) и отличаются только яркостью.

Так как врожденные нарушения цветового зрения наследуются как признак, сцепленный с X-хромосомой, то они гораздо чаще встречаются у мужчин (8%), чем у женщин (0,5%) [4].

Классификация нарушений цветового зрения (по Нагелю с поправкой Рабкина) [4].

**Нормальная трихроматия** (восприятие трех цветов при наличии трех типов нормально функционирующих колбочек).

**Аномальная трихроматия** (восприятие трех цветов в аномальной пропорции).

*Протаномалия* – патологическое восприятие красного цвета:

- незначительное снижение цветовосприятия;
- существенное снижение цветовосприятия;
- снижение цветовосприятия на грани его

утраты.

*Дейтераномалия* – аномальное восприятие зеленого цвета:

- незначительное снижение цветовосприятия;
- существенное снижение цветовосприятия.
- снижение цветовосприятия на грани утраты;

*Тританомалия* – аномальное восприятие синего цвета.

**Дихроматия** (восприятие двух цветов из-за отсутствия какого-либо типа колбочек):

- протанопия (отсутствие восприятия красного цвета):

© О.А.Тарануха, 2015

- дейтеранопия (отсутствие восприятия зелёного цвета);
- тританопия (отсутствие восприятия синего цвета).

**Монохроматизм** (восприятие только одного цвета из-за дефекта или отсутствия двух типов колбочек).

**Ахроматизм** (чёрно-белое восприятие из-за грубой патологии колбочкового аппарата):

- монохроматизм голубых колбочек;
- палочковый монохроматизм (наследование по аутосомно-рецессивному типу).

Как видно, расстройства цветоощущения могут проявляться либо аномальным восприятием цветов (ослаблением цветовой чувствительности к одному из цветов), которое называется цветоаномалией, или аномальной трихроматизацией, либо полным выпадением одного из трех компонентов – дихроматизацией. В редких случаях наблюдается только черно-белое восприятие – монохроматизация.

Среди врожденных расстройств цветовосприятия наиболее часто встречается аномальная трихроматизация. На ее долю приходится до 70 % всей патологии цветовосприятия. При аномальной трихроматизации два из трех пигментов колбочек нормальны, однако третий функционирует недостаточно эффективно [2, 5–8].

Каждый из трех цветорецепторов в зависимости от порядка их расположения в спектре принято обозначать порядковыми греческими цифрами: красный – первый (протос), зеленый – второй (дейтерос) и синий – третий (тритос). Таким образом, аномальное восприятие (ослабление восприятия) красного цвета называется протаномалией, зеленого – дейтераномалией, синего – тританомалией, а людей с таким расстройством – соответственно протаномалами, дейтераномалами и тританомалами [4, 7, 8].

По степени выраженности цветоаномалии различают аномалии типа А, В, С. К цветоаномалиям А относятся более далекие от нормы формы, к цветоаномалиям С – более тяготеющие к норме. Промежуточное положение занимают цветоаномалии типа В.

В основном встречаются врожденные нарушения на красный и зеленый цвета. Врожденная слепота на сине-фиолетовый цвет практически не наблюдается.

Дихроматизация наблюдается также в трёх формах: протанопии, дейтеранопии, тритано-

пии. Лиц с данной патологией называют протанопами, дейтеранопами и тританопами [4, 7, 8]. Именно протанопией страдал знаменитый физик Дальтон.

У дихроматов колбочки сами по себе нормальны, однако одна из трёх содержит «неправильный» пигмент. Например, при дейтеранопии колбочки G нормальны во всём, кроме того, что содержат эритролейб (красный пигмент) вместо хлоролейба (зеленого пигмента). При протанопии колбочки R нормальны, за исключением того, что содержат хлоролейб (зелёный пигмент) вместо эритролейба (красного пигмента). Тританопия – это дефект колбочек В [7, 8].

Приведенные врожденные расстройства цветовосприятия всегда двусторонние, не сопровождаются нарушением других зрительных функций и обнаруживаются только при специальном исследовании. Частота протаномалии у мужчин составляет примерно 0,9 %, протанопии – 1,1 %, дейтераномалии 3–4 % и дейтеранопии – 1,5 %. Тританомалия и тританопия встречаются крайне редко. У женщин дейтераномалия встречается с частотой 0,3 %, протаномалии – 0,5 % [2, 3, 8].

Крайне редко встречается ахроматизация – полная цветовая слепота. Менее 0,01 % всех людей страдают полной цветовой слепотой. Никакие цветовые тона в этих случаях не различаются, все воспринимается в сером цвете (видны градации серого), как на черно-белой фотографии. При этом наблюдаются также другие изменения в состоянии глаз: светобоязнь, центральная скотома, низкая острота зрения. У таких монохроматов обычно отмечается нарушение световой адаптации при фотопическом уровне освещения. Из-за того, что глаза монохроматов легко ослепляются, они плохо различают форму при дневном свете, что вызывает фотофобию. Поэтому они носят темные солнцезащитные очки даже при нормальном дневном освещении. В сетчатке монохроматов при гистологическом исследовании обычно не находят никаких аномалий. Считается, что в их колбочках вместо зрительных пигментов (эритролейба, хлоролейба, цианолейба) содержится родопсин [2, 7, 8].

Полная цветовая слепота большей частью проявляется, как семейное страдание с рецессивным типом наследования.

Исследование цветового зрения применимо в клинической оценке при наследственных врожденных дистрофиях сетчатки, когда нарушение восприятия цветов может проявляться раньше, чем снижение зрения или дефекты поля зрения [3, 7, 9–11].

В случае наследственных макулярных дегенераций, например, затрагивающих центральную часть сетчатки (колбочки), часто первоначально наблюдается только нарушение восприятия красного (болезнь Штаргарда). Для синдрома врожденной дисфункции колбочек могут быть характерными протанопия, дейтеранопия, тританопия, ахроматопсия [2, 5–9, 11]. При пигментном ретините (изначально страдают палочки) отмечаются тританопия (слепота на синий цвет) и генерализованное снижение цветоощущения – «анархическое». Врожденная атрофия зрительного нерва вызывает первоначально нарушение восприятия синего [5–7, 9].

Приобретенные изменения цветовосприятия могут быть обусловлены офтальмологической (заболевания хориоидеи, сетчатки, зрительного нерва) и общесоматической патологией (заболевания центральной нервной системы, вегетативной нервной системы и др.). Кроме того, на появление нарушения цветовосприятия могут влиять возрастные изменения (помутнение хрусталика, то есть катаракта), а также прием некоторых медикаментов [2, 3, 5, 8–10].

В этих случаях нарушения цветоощущения бывают в одном или обоих глазах, выражаются в нарушении восприятия всех трех цветов (в отличие от врожденных, для которых характерно в основном нарушение восприятия красного и зеленого цвета). Обычно при поражении зрительного нерва пациент делает те же ошибки, что и лица с протаномалией и дейтераномалией; при заболеваниях сетчатки – те же, что и лица с тританомалией (правило Кельнера, 1912) [6–8]. При повреждении сетчатки наблюдается нарушение восприятия синего (сине-желтого). Что касается свойств синих колбочек, то при развитии дистрофических процессов, которые затрагивают сначала главным образом палочки, они повреждаются первыми [2, 7, 8]. Функция механизмов дополнительных цветов существенно связана с ганглионарными клетками

зрительного нерва. Зрительный нерв содержит преимущественно волокна из области колбочек, где доминируют рецепторы к красному и зеленому. При патологии зрительного нерва нарушается восприятие красно-зеленого, цвета теряют насыщенность или кажутся бледными [2, 3, 9, 10, 12].

Приобретенные изменения цветовосприятия обычно сопровождаются расстройствами других зрительных функций и, в отличие от врожденных расстройств, могут претерпевать изменения в процессе заболевания и его лечения. С улучшением состояния зрительного аппарата цветовосприятие может восстановиться [1, 5, 9, 10].

К приобретенным расстройствам цветовосприятия относится и видение предметов, окрашенных в какой-либо один цвет. В зависимости от тона окраски различают эритропсию (красный), ксантопсию (желтый), хлоропсию (зеленый) и цианопсию (синий). Эритропсия и цианопсия наблюдаются нередко после экстракции катаракты, а ксантопсия и хлоропсия – при отравлениях и интоксикациях [1, 3, 6].

Мы живем в эпоху экологических катастроф, бесконечных психогенных стрессов и мутаций генов, что вызывает возникновение все новых и новых фенотипических проявлений болезней сетчатки, зрительного нерва, центральной нервной системы, часто приводящих к слепоте и инвалидизации.

Беспокоит вопрос, локализуются ли специфические цветоощущающие компоненты в различных колбочках или, все-таки, все три вида имеются в каждой из них. Существует предположение, что в создании ощущения цвета участвуют также биполярные клетки сетчатки и пигментный эпителий, что особенно важно в случаях патологических изменений в этих структурах.

Оценка цветового восприятия человека имеет важную диагностическую ценность как при определении профессиональной пригодности для работы человека в отраслях, требующих нормального цветовосприятия, так и при как можно раннем диагностировании начинающегося патологического процесса в зрительном анализаторе, когда нарушение восприятия цветов может проявляться раньше, чем других функций.



## Литература

1. Физиологические основы цветового зрения и его нарушения / В.В. Волков, А.М. Шамшинова, Ю.З. Розенблюм, А.А. Яковлев // Сб. научн. тр. МНИИ ГБ им. Гельмгольца «Клиническая физиология зрения». – М., 1993. – С. 224–260.
2. *Gerritsen F. Theory and Practice of Color* / F. Gerritsen // N.Y. Van Nostrand, 1974. – P. 79–88.
3. *Linksz A. Reflections, old and new concerning acquired defects of color vision* / A. Linksz // *Surv. Ophthalmol.* – 1973. – Vol. 17. – P. 223–229.
4. *Рабкин Е.Б. Полихроматические таблицы для исследования цветоощущения.* – 10-е изд., перераб. / Е.Б. Рабкин. – Минск: Ю.М. Сапожков, 1998. – 144 с.
5. *Морозов В.И. Заболевания зрительного пути: Клиника. Диагностика. Лечение* / В.И. Морозов, А.А. Яковлев. – М.: БИНОМ, 2010. – 680 с.
6. *Офтальмология в вопросах и ответах: учеб. пособие* / под ред. Х.П. Тахчиди. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 336 с.
7. *Джеймс Ф. Вэндэр. Секреты офтальмологии* / Джеймс Ф. Вэндэр, Дженис А. Голт / пер. с англ.; под общ. ред. Ю.С. Астахова. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 464 с.
8. *Хаппе В. Офтальмология* / пер. с нем.; под общ. ред. А.Н. Амирова. – 2-е изд. / В. Хаппе. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 352 с.
9. *Electrophysiologic testing in disorders of retina, optic nerve, and visual pathway.* – 2 ed., *Ophthalmology Monograph 2* / G.A. Fishman, D.G. Birch, G.E. Holder, M.G. Brigell // *Am. Acad. Ophthalmology.* – 2001. – P. 322–330.
10. *Miller N.R. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology.* – 4th ed. / N.R. Miller. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1982. – P. 112–119.
11. *Michaelides M. The cone dysfunction syndromes* / M. Michaelides, D.M. Hunt, A.T. Moore // *Br. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 88. – P. 291–297.
12. *Wald G. Blue – blindness in the normal eye* / G. Wald // *J. Opt. Soc. Am.* – 1967. – Vol. 287. – P. 1289–1292.

### **О.О.Тарануха**

#### **ПОРУШЕННЯ КОЛЬОРОСПРИЙНЯТТЯ. (ОБЗОР)**

В роботі обговорюються вроджені (що спадкуються за зціпленою з Х-хромосомою ознакою) порушення кольоросприйняття, серед яких найчастіше зустрічається аномальна трихромазія. Показано, що дослідження кольорового зору прийнятне в клінічному оцінюванні при спадкових вроджених і надбаних захворюваннях очного яблука, зорового аналізатора.

**Ключові слова:** аномальна трихромазія, набуті порушення кольоросприйняття, колбочки сітківки.

### **О.А. Taranukha**

#### **DISORDERS OF COLOUR PERCEPTION. (REVIEW)**

The article deals with congenital (inherited by X-linked criteria) disorders of colour perception, the most widely spread among them is anomalous trichromatism. Research of colour vision is also shown to be applied in clinical judgment in cases of inherited congenital and acquired illnesses of an eye ball, visual analyzer.

**Key words:** anomalous trichromatism, acquired disorders in colour perception, retinal cones.

Поступила 29.12.14

## СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.08+616.018.1

*Т.М. Волосовець, О.М. Дорошенко**Інститут стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика, м. Київ***ОЦІНКА СТАНУ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ДОРΟΣЛИХ ОСІБ  
ІЗ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГВІТОМ, ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ  
ПОЧАТКОВОГО ТА І СТУПЕНЯ, АСОЦІЙОВАНИМИ  
ІЗ ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ**

Проведено імунологічне обстеження 170 пацієнтів із патологією тканин пародонта, інфікованих вірусами сімейства *Herpesviridae* (основна група), 120 пацієнтів з аналогічними захворюваннями тканин пародонта без наявності персистуючої герпесвірусної інфекції (група порівняння), а також 32 особи без відповідної патології. Показано, що відсоткова кількість Т-хелперів, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів була зниженою у пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння порівняно із пацієнтами зі здоровим пародонтом. Як в основній, так і в групі порівняння імунорегуляторний індекс, проліферативна активність лімфоцитів та фагоцитарний індекс були зниженими відносно рівня здорових осіб. В основній групі хворих був виявлений В-лімфоцитоз, притаманний для хронічної персистуючої герпесвірусної інфекції (ГВІ). Наявність хронічної ГВІ не тільки обтяжувала перебіг патології тканин пародонта, але й викликала більш глибокий характер змін в імунній системі, що супроводжувалися пригніченням Т-клітинної ланки імунної системи – дефіцитом CD3<sup>+</sup>- та CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, збереженням рівнів Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів та В-лімфоцитозом, активацією та зростанням вмісту NK- клітин в периферичній крові. В системі неспецифічного захисту відбувалося пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів на тлі зростання їх метаболічної активності, пригнічення проліферативної активності лімфоцитів у відповідь на мітоген, що може бути проявом виснаження реакцій імунної системи у відповідь на тривалу персистенцію вірусних антигенів.

**Ключові слова:** метод ПЛР, герпесвірусна інфекція, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барр, тканини пародонта, В-лімфоцитоз.

За останні роки суттєво збільшилась захворюваність населення гострим (первинним) герпетичним стоматитом, який у більшості випадків лікується нераціонально та недостатньо ефективно, що призводить у подальшому до рецидивів захворювання та хронізації процесу.

Досить часто (за деякими джерелами у 50–60 % випадків) виділення пародонтопатогенних бактерій з пародонтальної кишені поєднується з герпес-асоційованими ураженнями пародонта [1–5]. У зарубіжній літературі представлені деякі дані про роль вірусів сімейства *Herpesviridae* в розвитку важких форм пародонтиту [5–8]. Дискутується питання про

вплив вірусних інфекцій у прогресуванні деструктивних процесів пародонта [4, 5, 7, 9, 10].

У роботах вітчизняних і зарубіжних вчених підтверджується роль імунних механізмів у патогенезі запальних захворювань пародонта, що викликаються вірусно-бактеріальною асоціацією [1, 2, 11, 12]. Взаємодія між герпесвірусною і бактеріальною флорою, ймовірно, має двонаправлений зв'язок, виходячи з активності бактеріальних ферментів та інших чинників, що викликають запалення і зумовлюють включення до розвитку патології герпесвірусів. Віруси герпесу можуть розмножуватися в тканинах пародонта і слизової оболонки ясен та, як правило, досягають більшої

© Т.М. Волосовець, О.М. Дорошенко, 2015

концентрації у над'ясенних тканинах, ніж у під'ясенних ділянках. Таким чином, немає сумнівів у тому, що вірусно-бактеріальна колонізація не тільки запускає, але й підтримує процеси запалення тканин пародонта.

Саме тому захворювання пародонта, асоційовані з персистою вірусно-бактеріальною інфекцією, важко піддаються лікуванню та призводять до значного зниження функціональних можливостей зубощелепної системи в цілому, що негативно впливає на якість життя пацієнтів. Для цих патологічних станів характерний тривалий період відновлення та наступної реабілітації [4, 5, 9, 13, 14].

Чисельні дослідження останніх десятиліть, присвячені питанням стану неспецифічного захисту та імунного статусу порожнини рота при генералізованому пародонтиті, показали, що у розвитку дистрофічно-запального процесу в пародонті визначальна роль відводиться змінам місцевого і загального імунітету [2, 11, 12, 15].

Актуальність проблеми також зумовлена тими обставинами, що стан тканин пародонта є одним з основних факторів, що мають суттєвий вплив на якість і довговічність результатів стоматологічного лікування [2, 4, 10, 13, 16].

Метою дослідження була оцінка стану клітинної ланки імунітету у дорослих пацієнтів із катаральним гінгівітом (КГ), генералізованим пародонтитом (ГП) початкового та I ступеня, асоційованими із персистою герпесвірусною інфекцією (ГВІ) та порівняння із показниками клітинної ланки імунітету у осіб із аналогічною патологією пародонта без наявної ГВІ.

**Матеріал і методи.** Було проведено імунологічне обстеження 170 пацієнтів із патологією тканин пародонта, інфікованих вірусами сімейства *Herpesviridae* (основна група), 120 пацієнтів з аналогічними захворюваннями тканин пародонта без наявності персистою ГВІ (група порівняння). В якості контрольної групи було обстежено 32 особи без патології пародонта та наявної ГВІ. Особливості імунологічної реактивності вивчали за допомогою скринінгових тестів 1-го – 2-го рівнів [1, 11, 12].

**Результати.** Показники клітинної ланки імунної системи у хворих на КГ, ГП початкового та I ступеня представлені в таблиці.

Як видно із наведених даних, відсоткова кількість CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів була зниженою як в основній групі хворих, так і в групі порівняння

*Показники клітинної ланки імунної системи у хворих із патологією тканин пародонта (M±m)*

Імунологічні показники	Здоровий пародонт (n=32)	Основна група (n=170)			Група порівняння (n=120)		
		КГ	ГП початкового ступеня	ГП I ступеня	КГ	ГП початкового ступеня	ГП I ступеня
CD3							
%	67,9±2,2	54,10±2,43	52,60±1,78	51,4±1,6	62,25±2,0	56,5±2,0	53,74±1,96
г/л	1,31±0,06	1,03±0,13	0,90±0,03	0,85±0,02	1,15±0,04	1,04±0,04	1,01±0,06
CD4							
%	46,1±1,8	34,75±1,60	33,69±1,57	31,80±1,39	33,84±1,58	35,43±1,41	34,60±1,39
г/л	0,88±0,04	0,64±0,04	0,59±0,01	0,53±0,02	0,59±0,03	0,61±0,02	0,64±0,02
CD8							
%	23,1±1,8	23,0±1,4	21,1±1,3	19,1±1,2	21,7±1,3	20,1±1,4	19,6±1,6
г/л	0,44±0,04	0,42±0,01	0,35±0,02	0,31±0,01	0,35±0,02	0,34±0,02	0,31±0,01
CD4/CD8	2,00±0,01	1,51±0,01	1,59±0,02	1,66±0,01	1,56±0,01	1,76±0,02	1,77±0,01
CD22							
%	23,2±0,9	27,6±0,83	38,0±0,72	38,6±1,0	21,42±0,58	20,32±0,69	21,64±0,42
г/л	0,41±0,02	0,47±0,02	0,65±0,02	0,66±0,02	0,39±0,01	0,39±0,01	0,41±0,02
CD16							
%	14,17±0,57	16,32±0,54	17,50±1,91	19,11±1,86	12,89±1,12	12,24±1,06	9,5±2,9
г/л	0,25±0,03	0,29±0,03	0,31±0,09	0,36±0,08	0,23±0,14	0,23±0,12	0,17±0,06
ФІ, %	73,1±1,2	55,56±3,25	52,24±2,67	49,34±2,32	69,73±2,13	67,12±5,14	59,64±4,32
ФЧ, %	8,18±0,33	5,78±0,36	4,42±0,29	3,37±0,21	7,22±0,65	7,16±0,52	6,42±0,41
НСТ, %	22,19±2,46	34,14±2,36	36,17±2,44	38,53±2,62	28,37±2,48	30,14±2,53	32,43±2,68
РБТЛ, % ФГА	76,4±1,6	35,8±1,2	34,3±1,7	33,5±1,4	39,2±1,3	37,18±1,3	36,8±1,2

на відміну від такої у пацієнтів зі здоровим пародонтом. При цьому ступінь зниження не мав вірогідних відмінностей між підгрупами хворих основної групи та групи порівняння ( $p > 0,1$ ) і не залежав від наявності персистоючої ГВІ ( $p > 0,1$ ). Ступінь зниження порівняно із здоровими особами становив від 22,38 % (у пацієнтів основної групи) до 15,32 % (у пацієнтів групи порівняння). Абсолютна кількість  $CD3^+$ -лімфоцитів в основній групі хворих не мала вірогідних відмінностей і становила  $(1,03 \pm 0,13) \cdot 10^9/\text{л}$  у пацієнтів із КГ,  $(0,9 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$  у пацієнтів із ГП початкового ступеня з хронічним перебігом та  $(0,85 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$  – із ГП I ступеня з хронічним перебігом.

Ступінь зниження абсолютної кількості клітин порівняно із здоровими особами склав 21,37; 31,29 та 35,11 % відповідно. У групі порівняння теж відмічалася зниження абсолютної кількості Т-клітин порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ) на 12,21 % у пацієнтів із КГ, на 20,61 % у осіб із ГП початкового ступеня з хронічним перебігом та 22,9 % у осіб із ГП I ступеня з хронічним перебігом. Однак вірогідних відмінностей в абсолютній кількості  $CD3^+$ -лімфоцитів між групами хворих та їх підгрупами не було встановлено.

Відносна кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів у пацієнтів основної групи також була зниженою порівняно зі здоровими особами на 24,62 % ( $p < 0,05$ ) у осіб із КГ, на 26,92 % ( $p < 0,05$ ) у осіб із ГП початкового ступеня із хронічним перебігом та 31,04 % ( $p < 0,05$ ) у осіб із ГП I ступеня із хронічним перебігом. У пацієнтів групи порівняння зниження відносної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів становило 26,59 % ( $p < 0,05$ ), 23,14 % ( $p < 0,05$ ) та 24,94 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. При цьому не було встановлено вірогідних відмінностей між ступенем їх зниження у хворих із КГ, ГП початкового ступеня із хронічним перебігом та ГП I ступеня із хронічним перебігом ( $p > 0,1$ ). Абсолютна кількість Т-хелперів теж була зниженою в основній та контрольній групах порівняно зі здоровими особами на 27,27 % ( $p < 0,05$ ) у хворих із КГ, 32,95 % ( $p < 0,05$ ) у хворих із ГП початкового ступеня із хронічним перебігом та 39,77 % ( $p < 0,05$ ) у хворих із ГП I ступеня із хронічним перебігом основної групи та 32,95 % ( $p < 0,05$ ), 30,68 % ( $p < 0,05$ ) і 27,28 % ( $p < 0,05$ ) відповідно у пацієнтів групи порівняння. При цьому не було виявлено достовірних відмінностей у кількісному складі

даного показника між групами та підгрупами пацієнтів ( $p > 0,1$ ). При цьому не було встановлено вірогідних відмінностей між ступенем їх зниження у хворих із КГ, ГП початкового ступеня із хронічним перебігом та ГП I ступеня із хронічним перебігом ( $p > 0,1$ ).

Абсолютна кількість Т-хелперів теж була зниженою в основній та контрольній групах порівняно із здоровими особами на 27,27 % ( $p < 0,05$ ) у хворих із КГ, 32,95 % ( $p < 0,05$ ) у хворих із ГП початкового ступеня із хронічним перебігом та 39,77 % ( $p < 0,05$ ) у хворих із ГП I ступеня із хронічним перебігом основної групи та 32,95 % ( $p < 0,05$ ), 30,68 % ( $p < 0,05$ ) і 27,28 % ( $p < 0,05$ ) відповідно у пацієнтів групи порівняння. При цьому не було виявлено достовірних відмінностей у кількісному складі даного показника між групами та підгрупами пацієнтів ( $p > 0,1$ ).

Слід зазначити, що у хворих на КГ, ГП початкового ступеня із хронічним перебігом та ГП I ступеня із хронічним перебігом в основній групі спостерігався збережений відносний та абсолютний вміст  $CD8^+$ -лімфоцитів, який не мав вірогідних відмінностей від значень у здорових осіб ( $p > 0,1$ ).

У хворих в групі порівняння вміст Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів не мав вірогідних відмінностей від значень у здорових осіб ( $p > 0,1$ ) та у динаміці лікування ( $p > 0,1$ ).

Внаслідок того, що вміст  $CD4^+$ -лімфоцитів був нижчим від значень здорових осіб, а  $CD8^+$ -лімфоцитів відносно збереженим як в основній, так і в групі порівняння, імунорегуляторний індекс був нижчим від значень у здорових осіб в середньому на 20,5 % ( $p < 0,05$ ) у хворих із КГ, ГП початкового ступеня із хронічним перебігом та ГП I ступеня із хронічним перебігом, асоційованими з персистоючою ГВІ та 15,17 % ( $p < 0,05$ ) у осіб групи порівняння без достовірних відмінностей між підгрупами ( $p > 0,1$ ). Проте він був вірогідно нижчим від значень контрольної групи.

В основній групі хворих був виявлений В-лімфоцитоз, притаманний для хронічної персистоючої ГВІ. В усіх підгрупах хворих відносна та абсолютна кількість  $CD22^+$ -лімфоцитів мала вірогідні відмінності від значень у здорових осіб ( $p < 0,1$ ), які зберігались також в динаміці лікування ( $p < 0,1$ ).

У групі порівняння у хворих з КГ, ГП початкового та I ступеня із хронічним перебігом

без супутньої персистуючої ГВІ відносна та абсолютна кількість В-лімфоцитів не мала вірогідних відмінностей від значень у осіб із здоровим пародонтом і в динаміці лікування вірогідно не змінювалась ( $p > 0,1$ ).

В основній групі хворих із персистуючою ГВІ як при КГ, так і при ГП початкового та І ступеня із хронічним перебігом спостерігалось вірогідне підвищення відносної та абсолютної кількості CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів, що характерно для активації імунної системи організму вірусними антигенами.

В групі порівняння, навпаки, відносна та абсолютна кількість CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів була дещо зниженою, що свідчить про пригнічення імунної системи у пацієнтів цієї групи і, при відсутності відповідного лікування, поглиблення хронізації процесу без вираженого прояву загострень.

З урахуванням наявності запального компонента в патогенезі та перебігу КГ, ГП початкового та І ступеня із хронічним перебігом у хворих основної групи та групи порівняння одним з найбільш актуальних завдань було вивчення фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів.

В основній групі хворих фагоцитарний індекс (ФІ) у хворих з КГ був зниженим відносно рівня у здорових осіб на 23,99 % ( $p < 0,05$ ), з ГП початкового ступеня із хронічним перебігом на 28,53 % ( $p < 0,05$ ) та з ГП І ступеня із хронічним перебігом на 32,5 % ( $p < 0,05$ ), вірогідної різниці показника між групами не було виявлено ( $p > 0,1$ ).

У хворих групи порівняння ФІ теж був нижчим, ніж у здорових осіб: із ГП І ступеня із хронічним перебігом на 18,41 % ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів із ГП початкового ступеня із хронічним перебігом і КГ не мав вірогідних відмінностей від значень у осіб зі здоровим пародонтом ( $p > 0,1$ ). У динаміці лікування в обох групах хворих не було виявлено достовірних коливань даного показника ( $p > 0,1$ ).

Фагоцитарне число (ФЧ) в основній групі пацієнтів також було нижче, ніж у здорових осіб: у хворих із КГ на 29,34 % ( $p < 0,05$ ), з ГП початкового ступеня із хронічним перебігом на 45,96 % ( $p < 0,05$ ), з ГП І ступеня з хронічним перебігом на 58,8 % ( $p < 0,05$ ). При цьому показник ФЧ у пацієнтів даної групи із КГ був нижчим на 17,61 % ( $p < 0,05$ ), з ГП початкового ступеня із хронічним перебігом на 33,5 %

( $p < 0,05$ ), з ГП І ступеня із хронічним перебігом на 37,29 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками у осіб із групи порівняння.

В групі порівняння показник ФЧ у пацієнтів із ГП І ступеня із хронічним перебігом був нижчим, ніж у здорових осіб, на 21,51 % ( $p < 0,05$ ), у осіб з ГП початкового ступеня із хронічним перебігом на 12,46 % ( $p < 0,05$ ), з КГ – на 11,73 % ( $p < 0,05$ ). У динаміці лікування пацієнтів групи порівняння даний показник не мав вірогідних змін ( $p > 0,1$ ).

У хворих із КГ, ГП початкового та І ступеня із хронічним перебігом, асоційованими із хронічною персистуючою ГВІ, спостерігалась підвищена метаболічна активність нейтрофілів на тлі пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів. Метаболічна активність нейтрофілів оцінювалась у тесті з НСТ. У хворих на КГ основної групи даний показник був вищим за рівень у здорових осіб на 53,85 % ( $p < 0,05$ ), у осіб з ГП початкового ступеня із хронічним перебігом на 63,0 % ( $p < 0,05$ ), з ГП І ступеня із хронічним перебігом на 73,63 % ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів групи порівняння із ГК показник НСТ-тесту був вищим за рівень у здорових осіб на 27,8 % ( $p < 0,05$ ), із ГП початкового ступеня із хронічним перебігом на 35,82 % ( $p < 0,05$ ), ГП І ступеня із хронічним перебігом на 46,14 % ( $p < 0,05$ ). Слід зауважити, що даний показник у хворих із патологією тканин пародонта, асоційованою з хронічною персистуючою ГВІ, був вищим за показник групи порівняння на 26,05 % ( $p < 0,05$ ), 27,18 % ( $p < 0,05$ ) та 27,49 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Проліферативна активність лімфоцитів, яка визначалась в РБТЛ з ФГА і характеризувала функціональну активність В-лімфоцитів, була зниженою порівняно із аналогічним показником у здорових осіб як в основній групі, так і в групі порівняння і не мала достовірних відмінностей між обома групами залежно від наявності хронічної персистуючої ГВІ.

Під час дослідження було встановлено, що загострене протікання КГ, ГП початкового та І ступеня суттєво не впливає на стан клітинного імунітету. Саме тому в подальшому показники клітинного імунітету при загостреному перебігу досліджуваних нами захворювань тканин пародонта не враховувались, оскільки достовірної різниці між цими показниками і аналогічними показниками при хронічному пере-

бігу досліджуваних захворювань не було виявлено.

### Висновки

1. Найявністю хронічної герпесвірусної інфекції не тільки обтяжувала перебіг патології тканин пародонта, але й викликала більш глибокий характер змін в імунній системі, що супроводжувалися пригніченням Т-клітинної ланки імунної системи, а саме дефіцитом CD3<sup>+</sup>- та CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, збереженням рівнів Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів та В-лімфоцитозом, активацією та зростанням вмісту НК-клітин у периферичній крові.

2. В основній групі хворих був виявлений В-лімфоцитоз, притаманний для хронічної персистуючої герпесвірусної інфекції. В усіх підгрупах хворих відносна та абсолютна кількість CD22<sup>+</sup>-лімфоцитів мала вірогідні відмінності від значень у здорових осіб ( $p < 0,1$ ), які зберігались також у динаміці лікування ( $p < 0,1$ ). В групі порівняння відносна та абсо-

лютна кількість В-лімфоцитів не мала вірогідних відмінностей від значень у осіб із здоровим пародонтом і в динаміці лікування вірогідно не змінювалась ( $p > 0,1$ ).

3. В основній групі спостерігалось вірогідне підвищення відносної та абсолютної кількості CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів. В групі порівняння, навпаки, відносна та абсолютна кількість CD16<sup>+</sup>-лімфоцитів була дещо зниженою, що свідчить про пригнічення імунної системи у пацієнтів цієї групи і, при відсутності відповідного лікування, поглиблення хронізації процесу без вираженого прояву загострень.

4. У системі неспецифічного захисту хворих основної групи спостерігалось пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів на тлі зростання їх метаболічної активності, пригнічення проліферативної активності лімфоцитів у відповідь на мітоген, що могло бути проявом виснаження реакцій імунної системи у відповідь на тривалу персистенцію вірусних антигенів.

### Література

1. Зорина О.А. Сравнительная характеристика микробиоценозов пародонтальных карманов при хроническом генерализованном и агрессивном пародонтите до и после комплексного лечения / О.А. Зорина // Российск. стоматол. журнал. – 2013. – № 1. – С. 27–31.
2. Кравченко Л.В. Нарушение иммунной системы при герпесвирусной инфекции / Л.В. Кравченко, А.А. Афонин, М.В. Демидова // Детские инфекции. – 2012. – № 1. – С. 33–37.
3. Современные критерии оценки стоматологического статуса при проведении эпидемиологического обследования населения / Э.М. Кузьмина, С.А. Васина, И.Н. Кузьмина и др. // Российск. стоматол. журнал. – 2009. – № 4. – С. 27.
4. Characterization and treatment of chronic active Epstein–Barr virus disease: a 28-year experience in the United States / J.I. Cohen, E.S. Jaffe, J.K. Dale, et al. // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 22. – P. 5835–5849.
5. Contreras A. Herpesviruses in human periodontal disease / A. Contreras, J. Slots // J. Periodontal. Res. – 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 3–16.
6. Kawaguchi Y. Herpes simplex virus (HSV) / Y. Kawaguchi // Virus. – 2010. – Vol. 60, № 2. – P. 187–196.
7. Lin Y.L. Human cytomegalovirus and Epstein–Barr virus inhibit oral bacteria-induced macrophage activation and phagocytosis / Y.L. Lin, M. Li // Oral. Microbiol. Immunol. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 243–248.
8. Herpesviruses and periodontal disease: a cautionary tale / C. Passariello, A. Palamara, E. Garaci, G. Pasquantonio // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 263–268.
9. Микробиология и иммунология для стоматологов / пер. с англ.; под ред. Р. Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка // М.: Практическая медицина, 2010. – 504 с.
10. Ohrn K. A comparison of two questionnaires measuring oral health-related quality of life before and after dental hygiene treatment in patients with periodontal disease / K. Ohrn, B. Jönsson // Int. J. Dent Hyg. – 2012. – Feb. – № 10 (1). – P. 9–14.
11. Мартынов В.А. Герпетическая инфекция (Herpes simplex): Учеб.-метод. пособие / сост. В. А. Мартынов // Рязанский гос. мед. университет им. акад. И. П. Павлова. – Рязань : Медицина для всех, 2008. – 61 с.
12. Блокирование функций гена RS1 вируса простого герпеса 2-го типа малыми интерферирующими РНК – новые перспективы для направленного противовирусного воздействия / А.Н. Львов, А.С. Бавыкин, А.В. Мельниченко, А.В. Карпунин // Вопросы вирусологии. – 2012. – № 3. – С. 14–16.

13. Вольф Г.Ф. Пародонтология / Г.Ф. Вольф, Э.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.

14. Expression profile of macrophage migration-inhibitory factor in human gingiva and reconstituted human gingival epithelia stimulated by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide / X. Li, H.Y. Lan, X.R. Huang, et al. // J. Periodontal Research. – 2013. – Vol. 48 (4). – P. 527–532.

15. Половцева Т.В. Диагностика герпесвирусной инфекции у детей раннего возраста / Т. В. Половцева // Детские инфекции. – 2012. – № 2. – С. 51–53.

16. Jönsson B. Cost-effectiveness of an individually tailored oral health educational programme based on cognitive behavioural strategies in non-surgical periodontal treatment / B. Jönsson, P. Ohrn Lindberg, N. J. Oscarson // Clin. Periodontol. – 2012, Jul. – Vol. 39 (7). – P. 659–665.

**Т.М. Воловцев, Е.Н. Дорошенко**

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ВЗРОСЛЫХ ЛИЦ С КАТАРАЛЬНЫМ ГИНГИВИТОМ, ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НАЧАЛЬНОЙ І І СТЕПЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Проведено иммунологическое обследование 170 пациентов с патологией тканей пародонта, инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae* (основная группа), 120 пациентов с аналогичными заболеваниями тканей пародонта без наличия персистирующей герпесвирусной инфекции (группа сравнения), а также 32 человека без соответствующей патологии. Показано, что процентное количество Т-хелперов, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов была снижено у пациентов как основной группы, так и группы сравнения по сравнению с пациентами со здоровым пародонтом. Как в основной, так и в группе сравнения иммунорегуляторный индекс, пролиферативная активность лимфоцитов и фагоцитарный индекс были снижены относительно уровня у здоровых лиц. В основной группе больных был обнаружен В-лимфоцитоз, присущий хронической герпесвирусной персистирующей герпесвирусной инфекции (ГВИ). Наличие хронической ГВИ не только отягощало течение патологии тканей пародонта, но и вызвало изменения более глубокого характера в иммунной системе, сопровождавшиеся угнетением Т-клеточного звена иммунной системы – дефицитом CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, сохранением уровней Т-цитотоксических лимфоцитов / супрессоров и В-лимфоцитозом, активацией и ростом содержания НК-клеток в периферической крови. В системе неспецифической защиты происходило подавление фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне роста их метаболической активности, угнетение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митоген, что может быть проявлением истощения реакций иммунной системы в ответ на длительную персистенцию вирусных антигенов.

**Ключевые слова:** метод ПЦР, герпесвирусная инфекция, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, ткани пародонта, В-лимфоцитоз.

**Т.М. Volosovets, O.M. Doroshenko**

**EVALUATION OF CELLULAR IMMUNITY IN ADULTS FROM CATARRHAL GINGIVITIS, GENERALIZED PERIODONTITIS START AND I DEGREE, WHICH ASSOCIATED WITH PERSISTENT HERPES VIRAL INFECTIONS**

In the survey conducted immunological study of 170 patients with pathology of periodontal tissues infected by viruses of the family *Herpesviridae* (study group) and 120 patients with similar disease periodontal tissues without persistent herpes infection (comparative group). As a control group were examined 32 individuals without pathology. It is showed that the percentage of T-helper cells, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>- lymphocytes was reduced in patients as the main group and the comparative group, compared with patients with a healthy periodont. Both core and a comparison group, immunoregulatory index, lymphocyte proliferative activity and FI index was relatively lower level of healthy individuals. In the study group patients was discovered B-lymphocytosis, characteristic for chronic persistent HVI. The presence of chronic HVI not only burden the course of the pathology of periodontal tissues, but also caused a deeper character changes in the immune system, accompanied by inhibition of T-cell parts of the immune system, namely a deficit CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>-T-cells, maintaining the level of T-cytotoxic lymphocytes / suppressor and B-lymphocytosis, activation and growth of content NK cells in peripheral blood. A total influence on nonspecific defense was inhibition of phagocytic activity of neutrophils against the background of their metabolic activity, inhibition of proliferative activity of lymphocytes in response to mitogen that may be a manifestation of the depletion reactions of the immune system in response to long-term persistence of viral antigens.

**Key words:** PCR, herpes infection, herpes simplex virus, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, periodontal tissue, B-lymphocytosis.

Поступила 12.01.15

УДК 616.89-008.19-02:616.318-002:617.52

*Ш.Д. Таравнех*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

## **МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ**

У 166 пацієнтів обох статей із запальними захворюваннями м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки з позицій системного підходу досліджені клінічна структура і особливості формування емоційних порушень. Структура неспсихотичних афективних розладів у хворих представлена тривожно-депресивним, тривожно-іпохондричним, астенодепресивним, депресивно-іпохондричним, депресивно-апатичним і дисфоричним варіантами емоційних порушень. Найбільш стресогенними для хворих із запальними захворюваннями м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки є діагностичний етап і етап вступу до стаціонара, вони характеризуються переважанням тривожно-депресивного, тривожно-іпохондричного і депресивно-іпохондричного синдромів; для передопераційного етапу характерні тривожно-депресивні порушення з обсесивно-фобічними включеннями; на післяопераційному етапі домінують астено- і тривожно-іпохондричні прояви і депресивно-апатичний варіант. Запропонована система медико-психологічної корекції емоційних розладів у хворих із запальними захворюваннями м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки.

**Ключові слова:** флегмони щелепно-лицьової ділянки, емоційні розлади, медико-психологічна корекція.

Гнійні запальні процеси є однією з найскладніших проблем сучасної медицини, особливе місце серед них належить тим, що локалізуються в щелепно-лицьовій ділянці. Згідно статистичним даним хворі на запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки становлять від 40 до 60 % від загальної кількості хірургічних стоматологічних хворих. Підвищення ефективності лікування флегмон щелепно-лицьової ділянки має не тільки медичне, але й соціально-економічне значення, оскільки висока частота й тяжкість перебігу даної патології обумовлюють ріст тривалості тимчасової непрацездатності, випадків інвалідності й летального результату [1–4].

Сьогодні вже не потребує доказів роль психологічних (особистісних) чинників у розвитку будь-якого патологічного процесу та їх значення для результатів лікувальної дії. Це зумовлює необхідність системного, комплексного, міждисциплінарного підходу до діагностики й лікування порушення здоров'я людини, у тому числі й стоматологічного [3, 5, 6].

Накопичено значну кількість емпіричних даних про стресорні впливи на людину ушкоджень зубощелепної системи й взагалі органів

і тканин щелепно-лицьової ділянки, однак системний підхід до рішення цих проблем відсутній. Запальні стоматологічні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки розглядаються, як правило, у відриві від особистості пацієнта, і якщо їх зв'язок зі станом соматичного здоров'я ще враховується, хоча й не завжди, то психологічні, соціально-психологічні й соціальні аспекти стоматологічної патології в основному залишаються без належної уваги дослідників і лікарів [2, 7].

Метою дослідження було вивчити специфіку формування неспсихотичних афективних розладів у хворих із запальними захворюваннями м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки.

Було проведено комплексне медико-психологічне і психодіагностичне обстеження 166 хворих із запальними захворюваннями м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки, із них 85 – хворі з флегмонами, локалізованими в одній анатомічній ділянці (легкого ступеня важкості), 81 – з флегмонами, локалізованими у двох і більше анатомічних ділянках (середнього ступеня важкості). Основну групу склали 106 хворих, які отримували разом із традиційним плановим хірургічним лікуванням психологічну

© Ш.Д. Таравнех, 2015



корекцію, групу порівняння – 60 хворих, які одержували планове хірургічне стоматологічне лікування.

Хворим із флегмонами, локалізованими в одній анатомічній ділянці (легкого ступеня важкості), притаманні скарги на знижений фон настрою, пригніченість, плаксивість, почуття суму й туги, тривоги, постійного внутрішнього напруження, небажання спілкуватися, труднощі в адаптації до знаходження в стаціонарі, погана переносимість шуму й яскравого світла, парестезії, порушення циклу сон–неспанья, загальна слабкість, млявість і швидка стомлюваність, розгубленість.

Для хворих із флегмонами, локалізованими у двох і більше анатомічних ділянках (середнього ступеня важкості), були характерні знижений фон настрою [(76,2±5,4) %] з почуттям туги й безнадійності [(46,3±3,4) %], втрата інтересу до навколишніх подій [(38,4±2,1) %], виражене зниження загальної активності й підвищена стомлюваність навіть при незначному навантаженні [(67,2±5,4) %], зниження здатності до зосередження [(30,2±3,1) %], присутність об'єктивних ознак психомоторної загальмованості [(41,2±3,4) %], у висловленнях пацієнтів чітко звучали тривожні побоювання щодо можливих невдач у лікуванні, відчуття напруженості, скутості, збудженості, наявність нав'язливих думок про характер захворювання [(56,2±4,4) %]. Нав'язливі думки підсилювалися у вечірній і нічний час, що перешкоджало засипанню. Порушення сну полягали в кошмарних сновидіннях, переривчастості сну, ранньому пробудженні з неможливістю заснути.

Астенічна симптоматика, що проявлялася загальною слабкістю, нездужанням, швидкою стомлюваністю, труднощами при зосередженні, низькою продуктивністю розумової й фізичної праці, була характерною для усіх пацієнтів [8].

У структурі тривожно-депресивного варіанта [(40,9±2,8) %] домінували подавлені настрої з почуттям тривоги й страху, внутрішнє напруження з неможливістю розслабитися, песимістична оцінка перспектив хірургічного лікування з очікуванням несприятливих його наслідків, больового синдрому. При цьому у хворих із флегмонами середнього ступеня важкості виявлялася крайня лабільність афекту у зв'язку із супутніми соматичними факто-

рами – виразне посилення тривожної й депресивної симптоматики аж до нестерпної напруги, відчуття паніки, розгубленості в поєднанні з почуттям розпачу й безвихідності. Найчастіше епізоди загострення тривоги супроводжувалися приєднанням дисфоричного афекту з невдоволенням і драгівливістю, відзначалися вибухи гніву при незначних розбіжностях із сусідами по палаті, медичним персоналом, лікарем, які закінчувалися слізливістю з почуттям слабкості й скаргами на погіршення соматичного стану.

Тривожно-іпохондричний варіант [(30,4±2,6) %] проявлявся вираженою емоційною напруженістю з надмірною зосередженістю й фіксацією на стані свого здоров'я, іпохондрично забарвленими фобіями, постійним занепокоєнням і страхами перед операцією, її наслідками й можливими ускладненнями.

При астенодепресивному синдромі [(11,5±1,8) %] у клінічній картині пригнічений настрої поєднувався з вираженим виснаженням – пацієнти акцентували увагу на нездатності як до фізичної, так і психічної активності. Також спостерігалися явища гіперстезії, що виражались підвищеною збудливістю, драгівливістю з найменшого приводу, що змінюється слізливістю. Поряд із цим у більшості пацієнтів спостерігалися ангедонія, психомоторна загальмованість, слабкість концентрації уваги з неухважністю, забудливістю, нездатністю зосередитися.

Депресивно-іпохондричний варіант [(7,0±1,4) %] проявлявся, головним чином, у підвищеній увазі до своїх тілесних відчуттів, перебільшеними побоюваннями за результат післяопераційного періоду, страхом розвитку ускладнень, що сполучалися з депресивним симптомокомплексом.

У клінічній картині депресивно-апатичного синдрому [(5,4±1,3) %] переважали загальна слабкість, млявість, психомоторна загальмованість, безініціативність, ангедонія, байдужість до всього та депресивний фон настрою.

Дисфоричний синдром [(4,8±1,2) %] характеризувався тужно-злобно-похмуриєм настроєм. У хворих відзначалися драгівливість із періодично виникаючими спалахами люті, гніву й злості, які іноді супроводжувалися агресією, спрямованою на найближче оточення (членів родин, що здійснюють догляд за пацієнтами, і медичний персонал).

Результати психодіагностичного дослідження показали, що для обстежених хворих найбільш типовими є наступні особистісні риси: низька комунікативність, тривожна недовірливість, схильність до драматизації, негативна оцінка подій і фактів, іпохондричний фон настрою, невпевненість у собі, егоцентризм, нерівноваженість, дратівливість.

Кожний з виділених варіантів емоційних розладів у хворих на запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки мав деякі особливості залежно від етапу лікувально-діагностичного процесу. Так, найбільш стресогенними для пацієнтів виявилися діагностичний етап і етап надходження до стаціонара, клінічно найбільш характерними для цього етапу були депресивний [(67,2±2,9) %], тривожно-іпохондричний [(19,4±2,6) %] і депресивно-іпохондричний [(11,5±3,4) %] варіанти.

На передопераційному етапі, що охоплював період з моменту інформування хворого про день операції до безпосередньо оперативного втручання, посилювалась інтенсивність переживань пацієнтів. У клінічній картині домінували депресивні порушення з obsесивно-фобічними включеннями [(78,3±3,4) % пацієнтів].

Характерною особливістю післяопераційного етапу була редукція виразності всіх негативно забарвлених емоційних переживань пацієнтів. На цьому етапі домінували астено- і тривожно-іпохондричні прояви – (35,8±3,7) й (21,6±1,4) % відповідно, і депресивно-апатичний синдром – (28,3±2,3) % випадків.

Результати психологічного дослідження за методикою СБОУ показали, що хворі на запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки мали більш високі показники по всіх шкалах СБОУ, але такі, що не перевищують нормативні [8].

Психодіагностичне дослідження показало високі рівні ситуативної й особистісної тривожності, виразності нервово-психічної напруги [8].

### Література

1. *Гуменюк Л.Н.* Биопсихосоциальные факторы риска формирования дезадаптации у больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области / Л.Н. Гуменюк, В.А. Рослякова // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2010. – № 1–2 (24–25). – С. 103–106.
2. *Тимофеев А.А.* Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А.А. Тимофеев. – К., 2004. – 1062 с.
3. *Павленко А.В.* Профилактика и коррекция адаптационных расстройств в комплексном лечении больных с дефектами зубов и зубных рядов / А.В. Павленко, В.С. Табачникова // Архив психиатрии. – 2004. – Т. 10, № 2 (37). – С. 235–236.

Для обстежених хворих були характерні егоцентричний [(21,7±1,3) %], гармонійний [(26,1±1,5) %], сенситивний [(7,2±1,3) %], неврастенічний [(7,2±1,3) %], іпохондричний [(8,7±1,3) %], тривожний [(13,2±1,3) %] й obsесивно-фобічний [(15,9±1,3) %] типи відношень до хвороби.

У всіх обстежених хворих відзначався дисгармонійний – примітивний або невротичний – тип стоматологічної культури, який не сприяв адаптації; у більшості – низький рівень обізнаності в питаннях стоматологічної гігієни і особливо психогігієни, а також неправильна оцінка існуючих у них стоматологічної патології, свого ставлення до неї та необхідного лікування.

Для покращення якості допомоги хворим із запальними захворюваннями м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки необхідно проводити системні заходи медико-психологічної допомоги. Система медико-психологічної допомоги повинна включати формування комплаєнсу, психоосвіту та психокорекцію, спрямовану на редукцію тривожно-депресивних проявів, корекцію відносин до хвороби, регенерацію особистісної активності пацієнтів.

Таким чином, специфіка формування емоційних розладів у хворих на запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки обумовлена особистісними особливостями хворих, високими рівнями ситуативної й особистісної тривожності, нервово-психічної напруги.

Найбільш стресогенними для хворих на запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки є діагностичний етап і етап надходження до стаціонара, що характеризуються перевагою тривожно-депресивного, тривожно-іпохондричного і депресивно-іпохондричного синдромів. Для передопераційного етапу характерні тривожно-депресивні порушення з obsесивно-фобічними включеннями; на післяопераційному етапі домінують астено- і тривожно-іпохондричні прояви і депресивно-апатичний синдром.

4. Рекова Л.П. Профілактика та передопераційна корекція стресових реакцій у хворих з одонтогенними запальними процесами на амбулаторному прийомі: автореф. дис. ... канд. мед. наук; 14.01.22 – стоматологія; Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка МОЗ України / Л.П. Рекова. – К., 2010. – 16 с.

5. Табачникова В.С. Особенности психологического состояния больных со стоматологической патологией / В.С. Табачникова // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2006. – № 2 (10). – С. 93–97.

6. Рослякова В.А. Клинико-психопатологическая характеристика депрессивных расстройств непсихотического уровня у больных с опухолями челюстно-лицевой области / В.А. Рослякова // Медична психологія. – 2012. – Т. 7, № 1 (25). – С. 85–88.

7. Таравнех Ш.Д. Емоційні розлади у хворих на запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки / Ш.Д. Таравнех // Архів психіатрії. – 2011. – № 4 (67). – С. 39–40.

8. Таравнех Ш.Д. Вивчення психологічного стану хворих на запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки як невід'ємна складова стоматологічної допомоги / Ш.Д. Таравнех // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 4 (61). – С. 170–173.

### **Ш.Д. Таравнех**

#### **МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

У 166 пациентов обоего пола с воспалительными заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области с позиций системного подхода исследованы клиническая структура и особенности формирования эмоциональных нарушений. Структура непсихотических аффективных расстройств у больных представлена тревожно-депрессивным, тревожно-ипохондрическим, астенодепрессивным, депрессивно-ипохондрическим, депрессивно-апатическим и дисфорическим вариантами эмоциональных нарушений. Наиболее стрессогенными для больных воспалительными заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области является диагностический этап и этап поступления в стационар, они характеризуются преобладанием тревожно-депрессивного, тревожно-ипохондрического и депрессивно-ипохондрического синдромов; для предоперационного этапа характерны тревожно-депрессивные нарушения с обсессивно-фобическими включениями, на послеоперационном этапе доминируют астено- и тревожно-ипохондрические проявления и депрессивно-апатичный вариант. Предложена система медико-психологической коррекции эмоциональных расстройств у больных с воспалительными заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области.

**Ключевые слова:** флегмоны челюстно-лицевой области, эмоциональные расстройства, медико-психологическая коррекция.

### **Sh.D. Taravneh**

#### **FEATURES FORMATION OF EMOTIONAL DISORDERS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE SOFT TISSUES OF THE MAXILLOFACIAL REGION**

In 166 patients of both sexes with inflammatory soft tissue maxillofacial region since the system approach investigated clinical features of the structure and formation of emotional disorders. For patients with inflammatory diseases of soft tissue maxillofacial region characterized by high levels of emotional stress, a sharp increase in negative emotions, affect anxiety, asthenia syndrome and hypochondriacal symptoms. The structure of the non-psychotic affective disorders in patients with inflammatory diseases of soft tissue maxillofacial represented anxiety-depression, anxiety and hypochondriacal, asthenic-depressive, depressive-hypochondriacal, depressive-apathetic and dysphoric variants of emotional disorders. More stressful for patients with inflammatory diseases of the soft tissues of the maxillofacial region is the diagnostic stage and the stage of admission, are characterized by a predominance of anxiety and depression, anxiety and hypochondriacal and depressive-hypochondriac syndromes for preoperative phase is characterized by anxiety and depressive disorders with obsessive-phobic inclusions, in the post-operative phase is dominated asthenic- and anxiety hypochondriacal symptoms and depressive-apathetic syndrome. It is proposed a system of medical and psychological treatment of mood disorders in patients with inflammatory diseases of the soft tissues of the maxillofacial region.

**Key words:** cellulitis maxillofacial, emotional disorders, psychological adjustment.

Поступила 30.03.15

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 613.648.4:614.876(477.45):621.039.58

*О.А. Шевченко, С.Б. Дорогань*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

### ОСОБЛИВОСТІ СПРИЙНЯТТЯ МЕДИКО-ЕКОЛОГІЧНИХ РИЗИКІВ МЕШКАНЦЯМИ КІРОВОГРАДА

Проведено анкетування населення м. Кіровограда з метою визначення рівня радіотривожності й ставлення населення до проблем ядерної енергетики. Високим станом радіаційного забруднення території стурбований 71 % респондентів. Довіряють інформації про реальні наслідки аварії на Чорнобильській АЕС 14 %, серед школярів і студентів – 23 %. Близько 63 % опитаних негативно ставляться до будівництва нових блоків АЕС. Третина опитаних визнала, що у членів їх сімей були онкологічні захворювання, більше половини з них (56,7 %) пов'язують ці захворювання з впливом радіації. Більшість опитаних бажають брати участь в обговоренні питань подальшого розвитку атомної енергетики в Україні, але 78 % визнають, що не мають для цього достатніх знань. Більше 71 % опитаних готові отримати нові або поліпшити наявні знання в галузі атомної енергетики та радіаційної гігієни. Проведене опитування свідчить про існуючу стурбованість населення впливом радіації на стан здоров'я, його недостатню інформованість і готовність до сприйняття відповідних знань. Визначено загальні тенденції формування рівня радіотривожності населення урановидобувного регіону.

**Ключові слова:** ядерна енергетика, видобування урану, онкологічні захворювання, радіотривожність населення.

Через майже 30 років після Чорнобильської катастрофи очевидним є те, що ця трагічна подія втрачає своє домінуюче значення у формуванні рівня радіотривожності громадян України, перш за все у регіонах зі штучно підсиленими природними джерелами радіоактивності – урановими родовищами. Найбільші з розвіданих родовищ урану України розташовані в Кіровоградському рудному регіоні. Саме тут, на трьох шахтах – Інгульській, Смолінській та Новокостянтинівській видобувається весь уран країни.

Для населення, яке проживає на територіях аварійного радіаційного забруднення і в містах з розвинутою уранодобувною та уранопереробною промисловістю, значною медико-соціальною проблемою є онкологічні захворювання. Так, за даними Кіровоградського обласного онкологічного диспансеру, протягом останніх десяти років захворюваність на рак трахеї, бронхів, легенів у регіоні стабільно перевищує показники по країні. Усвідомлення громадянами наявності такого постійного до-

даткового фактора онкологічного ризику, як підвищений радіаційний фон місцевості, призводить до поширення серед населення особливого психоемоційного стану – радіотривожності [1–5]. Встановлено, що тривожні стани знижують якість життя людини, супроводжуються психологічною дезадаптацією і, як наслідок, підвищенням рівня соматичних захворювань [6]. На популяційному рівні формується певне «порочне коло», коли радіотривожні стани на тлі підвищеної онкологічної захворюваності можуть провокувати виникнення додаткових випадків соматичної патології. Допомогти розірвати цей причинно-наслідковий ланцюжок повинні не тільки екологічні, як правило, вельми дорогі заходи, а й санітарно-просвітницькі, яким останнім часом приділяється недостатньо уваги. За класичним визначенням ВООЗ, саме ставлення людини до індивідуального здоров'я за вагомістю співвідносне з дефініцією «спосіб життя», формує в постіндустріальному суспільстві близько 50 % громадського здоров'я.

© О.А. Шевченко, С.Б. Дорогань, 2015

Визнана останнім часом у всьому світі методика управління медичними ризиками, у тому числі онкологічними, передбачає ряд обов'язкових етапів, зокрема, ідентифікацію ризику, його усвідомлення та оцінку для подальшої ліквідації або зменшення. На рівні індивідууму ці етапи можна окреслити так: «знаю – усвідомлюю – виконую». При проведенні дослідження ми намагались дотримуватися цього алгоритму, враховуючи і те, що останніми роками в умовах дефіциту об'єктивної та доступної інформації в місті формується громадська думка про безумовний негативний вплив видобування урану на стан здоров'я населення.

Метою дослідження була оцінка рівня інформованості мешканців м. Кіровограда про найвагоміші фактори радіаційного ризику для населення, зокрема ризику виникнення онкологічних захворювань («знаю»), індивідуального ставлення до них («усвідомлюю») і готовності зі свого боку до відповідних дій («виконую») для подальшої розробки комплексу профілактичних санітарно-просвітницьких заходів.

**Матеріал і методи.** Проведено анкетування населення м. Кіровограда, до якого було залучено 740 осіб у віці від 14 до 74 років. Серед опитаних було 258 (34,9 %) чоловіків і 482 (65,1 %) жінки. Майже половина опитаних – 48,9 % (362 особи) належить до людей молодого віку (до 28 років). Іншу частину – 51,1 % можна віднести до людей середнього і старшого віку (29 і більше років). Середній вік опитаних – (32,2±0,5) року [7].

Анкета складалася з чотирьох розділів: I. Загальні дані. II. Стан здоров'я. III. Наслідки аварії на ЧАЕС і безпечна експлуатація АЕС. IV. Радіація та ризик. У межах цих розділів респонденти відповіли на 29 питань, які мали кілька варіантів відповідей. Опитувані могли обирати як один, так і декілька варіантів (цим, зокрема, пояснюється більший за 100 % результат додавання варіантів відповідей на деякі питання). Результати анкетування статистично оброблені та проаналізовані [8].

**Результати та їх обговорення.** При оцінці стану свого здоров'я за критеріями від «відмінного» до «дуже поганого» як «відмінне» оцінили 80 осіб (10,8 %), «добре» – 299 (40,4 %), «задовільне» – 307 (41,5 %), «погане» – 51 (6,9 %),

«дуже погане» – 3 (0,4 %). Усвідомлюючи суб'єктивність подібної оцінки, тим не менш можна констатувати, що переважна більшість опитаних (92,7 %) не вважають стан свого здоров'я незадовільним («поганим» чи «дуже поганим»), розцінюючи його позитивно – від «задовільного» до «відмінного». Загалом це відповідає віковій структурі осіб, які брали участь в анкетуванні (коефіцієнт кореляції показника з віком опитаних  $r=0,88$ ;  $p<0,001$ ), та демонструє здебільшого адекватне ставлення опитаного населення до свого фізичного стану.

Наступні питання анкети ставили за мету з'ясувати обізнаність респондентів у стані здоров'я членів своєї родини за горизонтальним і вертикальним векторами. На питання, «чи траплялися у Вашій родині онкологічні захворювання (лейкемія, рак)?», ствердно відповіли 245 (33,1 %) респондентів, заперечили 445 (60,1 %), не знали відповіді 50 (6,8 %) респондентів. Більшість тих, хто позитивно відповів на це питання (139 осіб), вважають випадки онкологічних захворювань у родині прямим наслідком впливу радіації (56,7 %), 39 осіб (16,0 %) так не вважають, ще 67 осіб (27,3 %) не визначились з відповіддю. Привертає увагу доволі високий відсоток респондентів, які не знають, чи були випадки онкологічних захворювань в їх родині. Примітно, що це були переважно жінки у віці від 57 до 74 років.

Однією із заповук дійової екологічної політики держави є соціальна активність її громадян і їх ставлення до стану навколишнього середовища. Невдоволення населення станом природи є передумовою для вирішення багатьох екологічних проблем. Відповіді на запитання, «як би Ви оцінили радіаційне забруднення території, на якій зараз проживаєте?», свідчать, що опитані дуже стурбовані станом радіаційного забруднення території м. Кіровограда (табл. 1).

Чистою чи задовільною територію міста визнали тільки 206 респондентів, що складає 27,8 % від числа опитаних. Високу забрудненість території відмічають переважно чоловіки (88,8 % проти 62,0 % жінок;  $p<0,001$ ) і молоді мешканці міста (84,0 % осіб у віці до 28 років проти 59,3 % респондентів старше за 28 років;  $p<0,001$ ). Така думка більшості населення, безумовно, пов'язана з відсутністю в місті загальнодоступних і об'єктивних джерел інформації про щоденну радіаційну обста-

Таблиця 1. Оцінка респондентами радіаційного забруднення території мешкання

Територія мешкання	Кількість респондентів	
	абс. ч.	%
Дуже чиста	3	0,4
Майже чиста	41	5,5
Задовільна	162	21,9
Досить брудна	315	42,5
Дуже брудна	213	28,8
Не можуть визначити чи не оцінили	6	0,8

новку, а необізнаність, у свою чергу, викликає побоювання і перебільшення рівня реальної небезпеки за принципом «невідоме лякає».

Однією із задач дослідження було з'ясування ставлення людей різного віку до існуючих і можливих у майбутньому наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. На жаль, сучасні мо-лоді люди в Україні, більшість з яких народилась у «постчорнобильську еру», мають досить непевні уявлення про реальні масштаби та очікувані наслідки цієї події. На запитання: «Після аварії на Чорнобильській АЕС минуло 26 років. Як Ви вважаєте, який з наведених нижче наслідків аварії є найактуальнішим сьогодні?», анкетовані дали відповіді, наведені в табл. 2.

Як бачимо, у опитаних найбільшу стурбованість викликає радіаційне забруднення території, можливий негативний вплив наслідків аварії на ЧАЕС на здоров'я в майбутньому, а також радіаційне забруднення води. Але людей так само непокоїть стан здоров'я членів родини та забруднення продуктів харчування. Причому, вірогідна кореляція ( $p < 0,001$ ) зазначених наслідків з віком і статтю респондентів відзначена лише відносно стурбованості за

здоров'я членів сім'ї –  $r = 0,13$  і  $r = 0,20$  відповідно. Зокрема, актуальність цієї проблеми визнали 110 з 258 (42,6 %) чоловіків проти 113 з 482 жінок (23,4 %), а також 146 з 362 (40,3 %) осіб віком до 28 років проти 77 з 378 (20,4 %) осіб середнього та старшого віку ( $p < 0,001$ ). Існування зони відчуження хвилює найменше, що, можливо, пов'язано з її відносною віддаленістю, а також з наявністю місцевого «підприємця» – підприємств з видобування урану. Відповідно, уранове виробництво у свідомості людей мимоволі асоціюється з іншими небажаними наслідками, і цей факт потребує додаткового дослідження.

Досвід останніх десятиліть свідчить, що масштаби негативних наслідків і людських втрат у результаті техногенних катастроф могли бути в рази зменшені за умови своєчасного набуття населенням елементарних навичок самозахисту. Відповідні тренінгові програми мають широке розповсюдження в Японії, США, Ізраїлі. В цьому сенсі досить різноманітними були відповіді наших респондентів на запитання: «які заходи є найефективнішими у разі серйозної аварії на АЕС?» (табл. 3).

Таблиця 2. Оцінка респондентами актуальності наслідків аварії на Чорнобильській АЕС

Наслідки аварії	Кількість респондентів		Ранг
	абс. ч.	%	
Радіаційне забруднення території	393	53,1	1
Тривога за здоров'я членів сім'ї	223	30,1	4
Забруднення продуктів харчування	206	27,8	5
Можливі негативні аспекти для здоров'я в майбутньому	344	46,5	2
Радіаційне забруднення води	262	35,4	3
Існування зони відчуження	97	13,1	6

Таблиця 3. Оцінка респондентами найефективніших заходів у разі серйозної аварії на АЕС

Заходи	Кількість респондентів	
	абс. ч.	%
Тимчасове укриття в приміщенні	135	18,2
Тимчасове відселення на чисті території	427	57,7
Алкоголь у невеликих кількостях	70	9,5
Препарати йоду	225	30,4
Обмеження вживання забруднених продуктів	214	28,9
Використання протигазів і ватно-марлевих пов'язок	208	28,1

Відповіді на це запитання свідчать про недостатню інформованість населення про шляхи захисту в разі радіаційної небезпеки. Таким чином, є потреба в розробці простих і доступних рекомендацій щодо дій та заходів мешканців у такій ситуації. Важливим також є створення і впровадження мережі навчальних центрів, програм та системи інформування громадян про загрозу життю чи здоров'ю.

У відповіді на запитання, «чи приховується зараз, на Вашу думку, від людей інформація про реальні наслідки аварії на Чорнобильській АЕС?», чітко просліджується загальне, притаманне сучасній соціально-політичній ситуації в Україні явище – доволі незначний рівень довіри людей до роботи урядових структур, у тому числі й в питаннях забезпечення радіаційного благополуччя територій. Лише кожний сьомий респондент (104 особи – 14,1 %) вважає, що отримує достовірну інформацію про наслідки аварії на Чорнобильській АЕС, а переважна більшість опитаних (450 осіб – 60,1 %) не довіряє такій інформації. Близько чверті опитаних (186 осіб – 25,8 %) було важко відповісти на це запитання.

Цікавими є також результати аналізу анкетування щодо думки наймолодших верств населення – школярів і студентів про приховування реальних наслідків радіаційної катастрофи. З 182 опитаних ствердну відповідь надали 84 (46,1 %) особи, заперечили 42 (23,1 %), не визначились з відповіддю 56 (30,8 %) респондентів. Отже, майже половина школярів і студентів (46,1 %) немає довіри до офіційної інформації, але цей показник значно ліпший порівняно з загальним показником (60,1 %;  $p < 0,001$ ). Таким чином, молодь з більшою довірою ставиться до офіційної інформації. В цьому сенсі санітарно-просвітницька робота з підростаючим поколінням потребує більшої ува-

ги та застосування сучасних методів подачі екологічної інформації, адже саме молодь може стати носієм позитивного настрою та сприяти зменшенню рівня радіотривожності серед старшого покоління.

Намітилася тенденція до згортання енергетичних ядерних програм, насамперед у деяких розвинених країнах – Німеччині, Великобританії, Болгарії, Італії, Канаді, Словаччині, та виникнення потужного громадського руху за закриття атомних станцій в Японії. Тому показовими були відповіді наших респондентів на запитання «Як Ви ставитися до перспективи будівництва нових енергоблоків АЕС на території України?». Чотириста шістьдесят дві особи, тобто 62,4 % респондентів, негативно налаштовані на розширення ядерної енергетики в Україні, а ще 148 осіб (майже 20,0 %) вважають таке будівництво можливим тільки після позитивного рішення місцевої громади (громадського обговорення). Слід визнати, що на зміну оптимістичним настроям другої половини минулого століття щодо безальтернативності та безумовної корисності ядерної енергетики прийшла позиція стурбованої настороженості або повного неприйняття цього джерела енергії з позиції «отримана користь – можливий ризик». Отже, ставлення до будівництва нових блоків АЕС, за даними нашого опитування, відповідає загальносвітовій тенденції [9].

Негативний погляд на цю проблему корелює з молодим віком і чоловічою статтю респондентів ( $r=0,17$  і  $r=0,24$  відповідно;  $p < 0,001$ ). Зокрема, нове будівництво АЕС в Україні заперечують 259 (71,5 %) осіб віком до 28 років проти 203 (53,7 %) осіб середнього та старшого віку, а також 204 (79,1 %) чоловіки проти 258 (53,5 %) жінок ( $p < 0,001$ ).

На громадську думку щодо майбутнього ядерної енергетики впливає також постійна

анти-пропаганда в засобах масової інформації. Так, на запитання: «Чи погіршилося Ваше ставлення до розвитку ядерної енергетики на території України після аварії на АЕС Фукусіма-1 у Японії?», ствердно відповіли 439 респондентів (59,3 %), що підтверджує цю тезу. На запитання «Чи вважаєте Ви необхідною участь громадськості в прийнятті рішень про розвиток ядерної енергетики в Україні?», отримано 501 позитивну відповідь, тобто 67,7 % опитаних бажають брати участь у вирішенні питання про можливе будівництво нових блоків АЕС.

І, як підсумок цього розділу опитування, характерною є реакція людей на запитання: «Чи хотіли б Ви більше знати про ядерну енергетику та отримувати відповіді на питання, пов'язані з радіоактивністю, безпекою атомних електростанцій, ядерною енергетикою?», яке отримало абсолютну більшість позитивних відповідей – 528 (71,4 %).

Отже, натепер у суспільстві визріла потреба та бажання в поліпшенні чи отриманні хоча б базових знань у галузі ядерної енергетики та радіаційної гігієни (71,4 % опитаних). Для втілення в життя цього позитивного прагнення необхідна розробка освітніх програм, які зможуть зацікавити більшість громадян. Це, у свою чергу, має сформувані більш виважену громадську позицію щодо будівництва та експлуатації ядерних об'єктів і збільшення попиту на тематичні просвітні проекти.

На питання анкети, спрямовані на з'ясування самооцінки та фактичного рівня знань у галузі радіаційної гігієни, тільки 162 (21,9 %) респонденти відповіли, що досить добре або повністю володіють необхідною інформацією (табл. 4). Зовсім необізнаними з цієї проблеми визнали себе 48 (6,5 %) опитаних різного віку і статі.

З метою об'єктивної оцінки наявності елементарних знань у цій галузі респондентам було запропоновано запитання: «Як можна виявити радіацію?», на яке отримані такі відповіді: «на смак» – 8 (1,1 %), «по зміні самопочуття» – 220 (29,7 %), «по поведінці тварин» – 31 (4,2 %), «спеціальними приладами» – 647 (87,4 %), «по зміні кольорів у природі» – 59 (8,0 %). При цьому вірогідних кореляцій отриманих відповідей а ні з віком, а ні зі статтю опитаних не виявлено. Таким чином, анкетовані мешканці міста Кіровограда мають певне уявлення про радіаційну небезпеку, досить об'єктивно оцінюють свої знання і готові до підвищення рівня підготовки.

Оскільки населення стурбовано впливом урановидобувних підприємств на виникнення онкологічних захворювань і станом радіаційного забруднення території міста, наступні розділи анкети передбачали визначення обізнаності і ставлення респондентів до інших істотних факторів онкологічного ризику – тютюнопаління і наявності радону в житлових і громадських спорудах.

За отриманими даними, 204 (27,6 %) респонденти палять з різною періодичністю, 297 (40,1 %) ніколи не курили і лише 7 % опитаних (52 особи) пощастило позбутися шкідливої звички. Деякий інший вигляд має структура курців. Абсолютну більшість серед них становлять чоловіки молодого віку [середній вік – (19,7±1,0) року] і жінки старше 30 (40,9±0,9 року). Серед людей різних професій більше всіх палять військові (64,6 %;  $p < 0,001$ ) і медичні працівники (24,6 і 30,0 %;  $p < 0,05$ ). Викликає стурбованість, що серед школярів курцем є практично кожен десятий (9,7 %), причому, як було зазначено в деяких анкетах, старші активно втягують у процес своїх друзів (табл. 5). Найменшу кількість курців виявля-

Таблиця 4. Ступінь знайомства респондентів з питаннями про вплив радіації та радіоактивного забруднення

Ступінь володіння необхідною інформацією	Кількість респондентів	
	абс. ч.	%
Зовсім не знайомий	48	6,5
В загальних рисах	276	37,3
Лише частково	254	34,3
Досить добре	150	20,3
Повністю володію	12	1,6



Таблиця 5. Структура курців у групах респондентів, %

Частота паління	Групи населення					
	медики (n=285)	школярі (n=112)	студенти (n=70)	військові (n=113)	вчителі (n=100)	викладачі (n=60)
Постійно	15,1	5,3	24,3	51,3	9,0	6,7
Щотижня	5,3	0,8	2,85	5,3	4,0	1,7
Час від часу, але не щотижня	4,2	3,6	2,85	8,0	4,0	5,0
<i>Палять</i>	24,6	9,7 <sup>#</sup>	30,0	64,6 <sup>*</sup>	17,0	13,3 <sup>#</sup>
Палив, але кинув	9,1	4,6	–	9,0	6,0	8,3
Намагався палити	23,9	33,9	34,3	14,0	25,0	26,7
Ніколи не палив	42,4	51,8	35,7	12,4	52,0	51,6

но серед викладачів медичного коледжу і вчителів (13,3 і 17,0 % відповідно).

На запитання: «Чи палить хто-небудь у Вас вдома?», позитивно відповіли 414 (55,9 %) опитаних, що прямо корелювало з наявністю такої звички у себе ( $r=0,23$ ,  $p<0,001$ ). Запитання: «Як Ви вважаєте, чи шкодить вдихання чужого тютюнового диму Вашому здоров'ю?» знайшло позитивну відповідь у 688 (93,0 %) респондентів. Три відсотки респондентів (22 особи) переконані, що пасивне куріння не шкодить здоров'ю, а 30 (4,1 %) не знають або їм важко визначитися.

Отже, абсолютній більшості опитаних відомо, що пасивне куріння шкодить їх здоров'ю. Але в більшості родин (55,9 %) члени сім'ї, які палять, не враховують думку близьких. Як наслідок, ситуація не змінюється. Можна констатувати, що інформованість багатьох опитаних про шкоду пасивного паління не дозріває до усвідомлення небезпеки та відповідних активних дій для її усунення. Нехтування впливом пасивного куріння на стан здоров'я є небезпечною тенденцією, що сприяє зростанню кількості не тільки онкологічних, а й загальносоматичних захворювань – серцево-судинних, бронхітів, алергій.

Аналіз відповідей на запитання щодо шкідливості лише окремих видів сигарет показав, що однаково шкідливими всі сигарети вважають 555 (75,0 %) опитаних, 133 (18,0 %) опитаних вважають, що є сигарети більш чи менш шкідливі. Ще 52 (7,0 %) респонденти не знають відповіді на це питання.

Таким чином, більшість респондентів усвідомлює, що куріння шкодить здоров'ю, але це не заважає істотній кількості опитаних продовжувати палити, нехтуючи не тільки своїм

здоров'ям, а й наражаючи на небезпеку здоров'я членів родини. Небезпечне поширення набуло тютюнопаління серед молоді. Враховуючи схильність цієї категорії громадян до активного спілкування, необхідно інтенсивніше впроваджувати антинікотинову пропаганду в Інтернеті – соціальних мережах, на телебаченні, радіо. Виходячи з фінансових можливостей більшості молодих людей, доцільно також кардинально підвищувати ціни на тютюнові вироби.

Ще одним фактором онкологічного ризику, не пов'язаним безпосередньо з видобуванням урану, є наявність в приміщеннях радіоактивних газів природного походження, насамперед радону. Визначення рівня радону в місцях постійного або тривалого перебування людей вимагає істотних матеріальних ресурсів і організаційних зусиль. Виникає необхідність розробки простих і фінансово доступних заходів для ліквідації (видалення) радону з приміщень, запобігання його накопиченню, виявлення шляхів дифузії. У зонах, неблагополучних по радону, в першу чергу потрібно досліджувати радіаційні показники основних джерел питного водопостачання, впроваджувати інженерно-технічні радонозахисні заходи. Важливим кроком на шляху вирішення цієї проблеми є створення системи оперативного контролю, аналізу, оцінки і прогнозування радіаційної обстановки [10].

На питання: «Чи відомо Вам про існування проблеми природної радіоактивності (наявності радону) у повітрі житлових приміщень і додаткового ризику для здоров'я від підвищеного вмісту радону?», 437 (59,1 %) опитаних дали позитивну відповідь. Така досить висока обізнаність є наслідком, зокрема, екологічних

ініціатив місцевої влади. Так, в місті та області обласна державна адміністрація спільно з державною установою «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України» кілька років поспіль здійснює програму «Стоп радону». Мета програми – моніторинг цього газу в дитячих, освітніх, лікувально-профілактичних установах.

Попри це рівень інформованості населення про природне радіоактивне забруднення приміщень не можна вважати достатнім, оскільки понад 40,0 % респондентів не мають чіткого уявлення про рівень радонової небезпеки, не усвідомлюють її і не знають елементарних способів захисту.

### Висновки

Оцінка рівня інформованості населення міста Кіровограда щодо найвагоміших факторів радіаційного ризику («знаю»), індивідуального ставлення до них («усвідомлюю») і готовності зі свого боку до відповідних дій («виконую») показала наступне.

1. «Знаю» – переважає недостатня інформованість населення щодо радіаційної небезпеки. Майже 78 % респондентів визнають, що або зовсім не знайомі з дією радіації, радіоактивним забрудненням або знайомі недостатньо.

Лише 27,8 % опитаних визнали територію міста чистою чи задовільною відносно радіаційного забруднення. Високу забрудненість території відмічають переважно чоловіки (88,8 %) і молодь у віці до 28 років (84,0 %). Понад 60 % опитаних не довіряють офіційній інформації про стан радіаційного забруднення, проте більш низький відсоток недовіри серед школярів і студентів (46,1 %) дозволяє визначити перспективність санітарно-просвітницької роботи з підростаючим поколінням, бо саме молодь може стати носієм об'єктив-

ної інформації та сприяти зменшенню рівня радіотривожності серед мешканців міста.

2. «Усвідомлюю» – близько 63 % опитаних негативно ставиться до перспективи будівництва нових блоків АЕС. Це корелює з молодим віком (71,5 %) і чоловічою статтю (79,1 %) респондентів.

Для сучасної громадської думки характерна позиція стурбованої настороженості до атомних джерел енергії та домінування принципу «отримана користь більше можливого ризику». До того ж, більше двох третин опитаних бажають брати участь у обговоренні перспективи розвитку ядерної енергетики, що свідчить про їх достатньо активну життєву позицію в цьому питанні.

3. «Виконую» – незважаючи на відомий вислів, що «захворювання краще попередити, ніж лікувати», більшість опитаних, в родинах яких були випадки онкологічних захворювань (56,7 %), пов'язують їх саме з впливом радіації, що говорить про недостатню обізнаність населення про інші, часто більш вагомі фактори ризику виникнення цих хвороб та притаманну звичку скидати проблеми з індивідуальним здоров'ям суто на зовнішні фактори, ігноруючи власний спосіб життя. З іншого боку, можна вважати ставлення населення до проблеми раку одним з головних проявів радіонастороженості в регіоні.

Таким чином, результати дослідження свідчать про існуючу стурбованість населення наявністю радіаційних ризиків для здоров'я, низьку поінформованість з цих питань і готовність до сприйняття відповідних знань. Це вимагає продовження досліджень щодо гігієнічних і санітарно-просвітницьких аспектів радіотривожності у населення районів видобування та переробки урану, а також розробки і впровадження дієвих шляхів підвищення його інформованості.

### Література

1. *Pacchioli D.* Health Risks. How can we assess the impacts of radiation exposures / D. Pacchioli // *Oceanus Magazine*. – 2013. – Vol. 50 (1). – P. 20.
2. Refined insights into the pain-depression association in chronic pain patients / F. Angst, M.L. Verra, S. Lehmann [et al.] // *J. Clin. J. Pain*. – 2008. – Vol. 24 (9). – P. 808-816. doi: 10.1097/AJP.0b013e31817bcc5f
3. Depression and pain comorbidity: a literature review / M.J. Bair, R.L. Robinson, W. Katon, K. Kroenke // *Arch. Intern. Med*. – 2003. – Vol. 163 (20). – P. 2433–2445.
4. *Izard C.E.* The psychology of emotions / C.E. Izard. – Springer. 2004, 476 p.

5. Социальные и личностные аспекты восприятия населением онкологических рисков в уранодобывающих регионах / А.А. Шевченко, С.Б. Дорогань П.И. Сидоренко, К.В. Яринич // Проблемы здоровья и экологии. – Гомель, 2013. – № 1 (35). – С. 144–148.

6. Зыкова И.А. Радиотревожность населения загрязненных территорий и меры по ее снижению: пособие для специалистов Роспотребнадзора / И.А. Зыкова, Г.В.Архангельская. – М.: Минздрав РФ, 1999. – 28 с.

7. Шевченко О.А. Гігієнічні та санітарно-просвітницькі аспекти радіотревожності населення регіонів видобування та переробки урану // О.А. Шевченко, С.Б. Дорогань, П.І. Сидоренко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – Донецьк. – 2012. – № 2 (16). – С. 167–172.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

9. Румянцева Г.М. Проблемы восприятия и субъективной оценки риска от ионизирующей радиации / Г.М. Румянцева, О.В. Чинкина // Радиационная гигиена. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 50–58.

10. Klavenshe B. Radon book. Measures against radon in existing buildings / B. Klavenshe, H. Okerblum. – Stockholm: FORMAS, 2007. – 140 p.

*А.А. Шевченко, С.Б. Дорогань*

#### **ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ НАСЕЛЕНИЕМ КИРОВОГРАДА**

Проведено анкетирование населения г. Кировограда с целью определения уровня радиотревожности и отношения населения к проблемам ядерной энергетики. Высоким состоянием радиационного загрязнения территории обеспокоены 71 % респондентов. Доверяют информации о реальных последствиях аварии на Чернобыльской АЭС 14 %, среди школьников и студентов – 23 %. Около 63 % опрошенных отрицательно относятся к строительству новых блоков АЭС. Треть опрошенных признала, что у членов их семей были онкологические заболевания, более половины из них (56,7 %) связывают эти заболевания с влиянием радиации. Большинство опрошенных желают принимать участие в обсуждении вопросов дальнейшего развития атомной энергетики в Украине, но 78 % признают, что не имеют для этого достаточных знаний. Более 71 % опрошенных готовы получить новые или улучшить имеющиеся знания в отрасли атомной энергетики и радиационной гигиены. Проведенный опрос свидетельствует о существующей обеспокоенности населения влиянием радиации на состояние здоровья, его недостаточной информированности и готовности к восприятию соответствующих знаний. Определены общие тенденции формирования уровня радиотревожности населения уранодобывающего региона.

*Ключевые слова:* ядерная энергетика, добыча урана, онкологические заболевания, радиотревожность населения.

*O.A. Shevchenko, S.B. Dorohan*

#### **FEATURES PERCEPTION OF MEDICAL AND ECOLOGICAL RISKS PERCEPTION BY THE POPULATION OF KIROVOHRAD**

Kirovograd region is the biggest uranium mining center of Ukraine. Questionnaire survey was carried out among Kirovograd city population aiming to define citizens' radiation awareness and attitude towards nuclear energy issues. High level of radiation pollution of the territory was indicated by 71% of responders. Information regarding the impact of Chernobyl nuclear power plant accident is trusted by 14%, among students – 23%. About 63% of those surveyed are against new blocks of the nuclear power plant construction. Third part of surveyed admitted that their relatives had oncological diseases, more than a half of them (56.7%) link these diseases to radiation influence. The majority of the surveyed citizens are willing to participate in the discussion concerning further nuclear energy sector development in Ukraine, but 78% admits that they have lack of knowledge in the area under discussion. More than 71% of those surveyed are ready to gain or improve knowledge in the field of nuclear energy and radiation hygiene. The questionnaire survey proves the existing citizens' concern regarding radiation impact on health, lack of knowledge and willingness for corresponding information perception.

*Key words:* nuclear power, uranium mining, oncologic disease, citizen's radiation-anxiety.

*Поступила 11.02.15*

УДК 614.212.336.027:616-053.2.-08

*А. Ф. Шинко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСУРСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОБЛАСТНОЙ ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ**

Показаны эффективность использования коечного фонда и ресурсное обеспечение областной детской клинической больницы за пять лет. Приведен положительный опыт организации и работы диагностических специализированных центров в структуре больницы. Определены индикаторы качества оказания медицинской помощи. Разработаны перспективные направления деятельности многопрофильного стационара.

**Ключевые слова:** *детское население, ресурсное обеспечение, совершенствование помощи детям.*

В настоящее время в динамике состояния здоровья детского населения страны наметилось множество неблагоприятных тенденций: повышение частоты врожденных и наследственных заболеваний, прогрессирующий рост хронических форм соматической патологии и, как результат, повышение общего числа детей с ограниченными возможностями [1–3].

Совершенствование специализированной медицинской помощи детям в условиях реформирования системы охраны здоровья является чрезвычайно актуальной задачей [4, 5]. Необходим переход на управление, основанное на активном использовании современных медицинских и организационных технологий, которые должны стать основой формирования оптимальной структурно-функциональной модели системы здравоохранения [6, 7].

Перспективным организационно-методическим направлением является организация центров оказания специализированной медицинской помощи на базе крупных многопрофильных детских больниц, повышение эффективности использования коечного фонда стационара путем совершенствования медикотехнической политики [8], применение современных методов диагностики и лечения, новейших лекарственных средств, компьютерных технологий в организации управления здравоохранением, качественное улучшение информационного обеспечения [9].

Цель данного исследования – анализ эффективности использования коечного фонда, ресурсное обеспечение областной детской клинической больницы (г. Харьков) в динамике 2009–2013 гг. для совершенствования медицинской помощи детям.

**Материал и методы.** При выполнении исследования использовались статистический и аналитический методы.

**Результаты исследований.** Областная детская клиническая больница (ОДКБ) является многопрофильным лечебным учреждением, оказывающим специализированную медицинскую помощь детскому населению Харьковской области. Коечный фонд – 330 коек.

Организационная структура ОДКБ следующая:

- центры: гастроэнтерологический (50 специализированных коек), кардиологический (40), пульмонологический (50), отоларингологический (50) с сурдологическим отделом, нефрологический (50), эндокринологический (30);
- отделения: неврологическое (30), инфекционно-боксованное (30), анестезиологии с шестью койками интенсивной терапии и двумя гемодиализными местами, центр диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии, приемное отделение, организационно-методический отдел с отделом медстатистики и автоматизированной обработки информации;
- кабинеты: «Клініка, дружня до молоді» и телемедицины.

© А. Ф. Шинко, 2015

Кадровое обеспечение клиники представлено в табл. 1.

ференций, комиссионно рецензировано 63 случая детской смертности. Внедрено 50 новых

Таблица 1. Количество медработников, %

Медперсонал	По штату		Занято		Физические лица	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
Врачи	73,25	73,25	69,75	69,0	64	63
Врачи-интерны	13,0	13,0	7,0	13,0	7	13
Средний персонал	170,5	170,5	160,5	161,25	170	173

Укомплектованность штатных должностей врачей в ОДКБ в 2013 г. составила: занятых должностей – 94,2 %, физических лиц – 86,0 %.

методов диагностики и лечения, два нововведения, одно информационное письмо.

Анализ основных показателей деятельности стационара представлен в табл. 2.

Таблица 2. Основные показатели деятельности стационара

Показатели использования коечного фонда	2009	2010	2011	2012	2013
Среднее число коек	340	340	340	330	330
Выбыло больных	12864	13148	13995	13373	13443
Работа койки	346,5	346,2	354,7	354,6	354,4
% выполнения плана койкоднев	103,1	103,0	105,0	105,5	105,5
Оборот койки	37,8	38,7	41,1	40,5	40,7
Занятость койки	350,1	350,1	357,1	348,2	349,2
Простой койки	–	–	–	–	–
Среднее пребывание на койке	9,2	9,0	8,6	8,8	8,7
Летальность	0,163	0,122	0,093	0,06	0,09

В структуре квалификационного состава врачей: высшая квалификационная категория – 38 чел. (60,3 %); первая квалификационная категория – 10 чел. (15,9 %); вторая квалификационная категория – 10 чел. (15,9 %); ученая степень кандидата медицинских наук – 11 чел. (17,5 %). Аттестовано 100 % врачей, подлежащих аттестации в 2013 г.

Укомплектованность штатных должностей средним медицинским персоналом: занятых должностей – 94,6 %, физических лиц – 101,5 %. На протяжении 2013 г. 35 медицинских сестер повысили квалификацию.

ОДКБ является клинической базой кафедры педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета. На протяжении 2013/2014 учебного года сотрудники кафедры проконсультировали 9107 пациентов клиники. Совместно с врачами стационара проведено 1574 консилиума, 11 клиничко-анатомических, 15 клинических, 15 реферативных, 6 научно-практических кон-

Коечный фонд клиники в 2013 г. не изменился, при этом сохраняется стабильная позитивная динамика всех основных показателей: стабильно высокое количество выписанных больных, высокий процент выполнения плана койкоднев. Выше средних значений по стране работа койки, высок оборот койки, нет ее простоев, средняя длительность пребывания и летальность ниже средних значений по стране. При коечном фонде в 330 коек средняя занятость составляет 349,2 коек.

Консультативно-диагностическими подразделениями областных специализированных центров: гастро-, кардио-, пульмо-, эндо-, нефро и ЛОР, было принято 57120 детей (на 3177 больше, чем в 2012 г.), значительно увеличилось количество больных, обратившихся в кардиологический и гастроэнтерологический центры (табл. 3).

В областном центре диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии принят 301 ребенок.

Таблиця 3. Работа консультативно-диагностических подразделений ОДКБ

Подразделение	2011	2012	2013
Гастроцентр	1428	2078	2855
Кардиоцентр	9719	9223	11189
Пульмоцентр	5940	6160	6251
ЛОР-центр	10972	10426	11592
Эндокринолог. центр	1643	1797	2043
Нефрол. центр	2263	3950	3250
Всего	52432	56382	57120

В кабинете «Клініка, дружня до молоді» в 2013 г. была оказана медико-социальная помощь 623 пациентам (в 2012 г. – 570). Проведено 27 телемедицинских консультаций и лекций.

С целью динамической оценки качества специализированной медицинской помощи внедрены мониторинг и областные реестры детей с сахарным диабетом, гипопитарным нанизмом, аденогенитальным синдромом,

Таблиця 4. Работа

Подразделение	Выбыло больных			% выполнения плана койкоднев		
	2011	2012	2013	2011	2012	2013
Кардиоцентр	2518	2579	2452	112,0	108,1	110,1
Гастроцентр	1566	1485	1618	105,1	102,8	104,7
Нефроцентр	1792	1669	1667	105,0	107,0	105,4
ЛОР-центр	2475	2469	2592	106,9	105,8	105,4
Пульмоцентр	1806	1678	1676	103,1	104,1	104,4
Эндокринолог. центр	1122	1058	1208	101,4	101,1	103,4
Неврол. центр	1208	1184	1037	107,6	107,1	102,2
Инфекц.-боксован.	1485	1229	1175	90,4	98,4	97,5
ОАИИТ	639	809	852	–	–	–
Всего	13995	13373	13443	105,0	105,5	105,5

Анализируя работу специализированной койки, можно отметить стабильно интенсивную работу всех отделений: сохраняется высоким процент выполнения плана койкоднев, оборот койки, уменьшается средняя длительность пребывания больных в больнице (табл. 4).

Анализ структуры поступления больных в ОДКБ представлен в табл. 5.

Как видно из данных табл. 5, в ОДКБ сохраняется преобладание больных из области. В 2013 г. увеличилось и количество сельских жителей, попавших в ОДКБ, – 27,9 % против 26,4 % в 2012 г.

врожденными пороками сердца, ревматоидным артритом, жизнеугрожающими кардиологическими состояниями, хроническими гепатитами, болезнью Гоше, детским церебральным параличом, рассеянным склерозом, острыми и хроническими гломерулонефритами, хронической почечной недостаточностью, бронхолегочной дисплазией, необратимыми нарушениями слуха и др.

В ОДКБ создана система контроля качества оказания медицинской помощи. В качестве индикаторов качества определены: количество дней работы специализированной койки; оборот койки; занятость койки; сред-

няя длительность пребывания больного на койке; уровень госпитализации детей, проживающих в сельской местности; количество врачебных специальностей, по которым оказывается медицинская помощь; укомплектованность кадрами (врачебным и средним медицинским персоналом); удельный вес аттестованных медицинских работников; хирургическая активность; удельный вес детей, оперированных в ОДКБ; послеоперационная летальность; летальность от пневмонии; досрочная летальность; удельный вес детей, умерших в ОДКБ; расхождение клинических и патологоанатомических диагнозов; удельный вес реанимационных мест, оснащенных современной лечебно-диагностической аппаратурой, наличие современного лабораторного оборудования, нагрузка диагностического оборудования (ультразвуковых, рентгеновских аппаратов, эндоскопов и др.); количество обращений, жалоб пациентов; экспертная оценка медицинской документации.

Все критерии имеют позитивную динамику, за исключением индикаторов, характеризующих ресурсное обеспечение больницы.

Наиболее проблематичными, сдерживающими интенсификацию деятельности ОДКБ факторами являются оснащение клиники современным диагностическим и лечебным оборудованием в соответствии с табелем оснащения областных детских больниц и вопросы информатизации (внедрение унифицированной электронной медицинской документации, электронного документооборота).

Таким образом, опыт работы показывает, что создание диагностических центров на базе областной детской больницы на современном этапе является оптимальной формой

*специализированной койки*

Работа койки			Оборот койки			Средн. длительность пребывания			
2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	По обл.
382,6	360,0	366,3	63,0	64,4	61,3	6,1	5,6	6,0	8,1
351,2	341,4	347,5	31,3	29,7	32,4	11,2	11,5	10,7	11,2
348,8	358,3	351,1	35,8	33,4	33,3	9,7	10,4	10,5	11,5
356,9	352,2	352,2	49,5	49,4	51,8	7,2	7,1	6,8	7,8
342,2	345,7	347,6	36,1	33,6	33,5	9,5	10,3	10,4	10,8
336,6	337,8	344,4	37,4	35,3	40,3	9,0	9,6	8,6	9,6
358,3	356,7	339,3	40,3	39,5	34,4	9,0	9,0	9,8	11,4
330,0	360,0	356,0	37,1	41,0	39,2	8,9	8,8	9,1	10,8
217,5	185,7	248,0	106,5	133,5	144,5	2,1	1,4	1,6	–
354,7	354,6	354,4	41,1	40,5	40,7	8,6	8,8	8,7	9,5

Таблица 5. Структура поступления больных Харьковской области в ОДКБ

Подразделение	2011			2012			2013		
	Харьк. обл.	г. Харьков	сельск. жители	Харьк. обл.	г. Харьков	сельск. жители	Харьк. обл.	г. Харьков	сельск. жители
Кардиоцентр	73,4	26,6	27,1	70,4	29,6	23,8	69,9	30,1	26,6
Гастроцентр	89,7	10,3	28,7	87,8	12,2	27,1	88,3	11,7	25,8
Нефроцентр	83,6	16,4	24,1	83,4	16,6	23,9	84,9	15,1	27,1
Отоларингол. центр	71,4	28,6	26,1	68,2	31,8	22,2	65,2	34,8	24,1
Пульмоцентр	89,0	11,0	29,5	87,2	12,8	27,2	90,0	10,0	27,7
Эндокринол. центр	82,3	17,7	30,3	83,7	16,3	30,1	83,0	17,0	33,6
Неврол. отделение	88,5	11,5	36,2	90,2	9,8	33,1	92,4	7,6	35,1
Всего	81,1	18,9	28,1	79,8	20,2	26,4	80,2	19,8	27,9

совершенствования оказания медицинской помощи детскому населению области.

Основными приоритетными направлениями развития ОДКБ являются создание на базе областного детского пульмонологического центра отдела лечения муковисцидоза, организация центра телемедицинского дистанционного консультирования, внедрение элект-

ронного оборота историй болезней и статистической медицинской документации, внедрение новых методов диагностики и лечения; организация современного кислородного обеспечения, совершенствование ресурсного обеспечения (укрепление материально-технической базы, расширение диагностической и терапевтической базы клиники).

### Литература

1. Орда О.М. Охорона здоров'я дітей в Україні на етапі реформування галузі / О.М. Орда, Р.О. Мойсеєнко // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі. – К., 2004. – С. 20–21.
2. Состояние, проблемы детской инвалидности (Анализ 1997–2011 гг.) / Л.В. Ващенко, А.Л. Хитрик, О.Ф. Рубашная и др. // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6 (41). – С. 20–23.
3. Современные проблемы клинической педиатрии (по итогам XII съезда педиатров Украины) / З.Н. Мытник, Ю.Г. Антипкин, В.Г. Майданник и др. // Здоров'я України. – 2010. – № 4 (15). – С. 8–9.
4. Концепція Державної програми «Здорова дитина» на 2008–2017 рр. Проект Розпорядження Кабінету Міністрів України «Про схвалення Концепції Державної програми «Здорова дитина» на 2008–2017 рр.» // Здоров'я України. – 2007. – № 17. – С. 17.
5. Антипкін Ю.Г. Науково-практичні аспекти реформування охорони здоров'я матері та дитини / Ю. Г. Антипкін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 13.
6. Демченко О.Б. Демографические проблемы и пути их решения / О.Б. Демченко // Здоров'я України. – 2011. – № 4 (19). – С. 13.
7. Шевченко Ю.Л. О ходе реализации концепции развития здравоохранения и медицинской науки, задачах на 2001–2005 гг. и на период до 2010 г. / Ю.Л. Шевченко // Здравоохранение РФ. – 2001. – № 4. – С. 3.
8. Величковский Б.Т. Социальный стресс, трудовая мотивация и здоровье / Б.Т. Величковский // Здравоохранение РФ. – 2006. – № 2. – С. 8–17
9. Одной таблеткой для оздоровления здравоохранения не существует: Выступление министра здравоохранения и социального развития М.Ю. Зурабова на VI (XXII) Всероссийском Пироговском съезде врачей. Москва, 28–29 сентября 2006 год // Менеджер здравоохранения. – 2006. – № 11. – С. 4–12.

**А.Ф. Шипко**

#### ПРОБЛЕМИ ПИТАННЯ РЕСУРСНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОБЛАСНОЇ ДИТЯЧОЇ КЛІНІЧНОЇ ЛІКАРНІ ТА ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ

Показано ефективність використання ліжкового фонду і ресурсне забезпечення обласної дитячої клінічної лікарні за п'ять років. Приведений позитивний досвід організації і роботи діагностичних спеціалізованих центрів у структурі лікарні. Визначені індикатори якості надання медичної допомоги. Розроблені перспективні напрями діяльності багатопрофільного стаціонара.

**Ключові слова:** дитяче населення, ресурсне забезпечення, вдосконалення допомоги дітям.

**A.F. Shipko**

#### ISSUES RESOURCE MAINTENANCE OF REGIONAL CHILDREN'S HOSPITAL AND WAYS OF IMPROVING HEALTH CARE FOR CHILDREN

In the article efficiency of the use of hospital bed fund and resource providing of regional child's clinical hospital is presented for 5 years. The positive answer of organization and work of the diagnostic specialized centers is resulted in the structure of hospital, upgrading providing of service and increase of scope the specialized help child's population of rural locality. The indicators of quality of providing of medicare are certain. Perspective directions activity of manyprofile permanent establishment are developed.

**Key words:** child's population, resource providing, perfection of help children.

Поступила 12.09.14



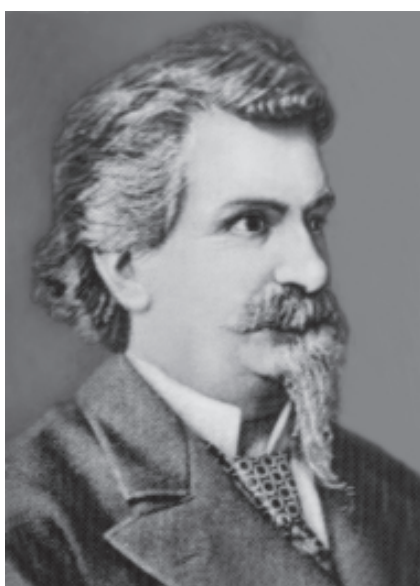
## ЮВІЛЕЙ

УДК 616-091(091)(092)ЛЯМБЛЬ

*Ж.Н. Перцева, В.Д. Марковский, И.В. Сорокина, О.А. Омельченко,  
М.С. Мирошниченко, О.Н. Плитень, Д.Н. Шиян*

*Харьковский национальный медицинский университет*

**ПРОФЕССОР Д.Ф. ЛЯМБЛЬ – ОСНОВАТЕЛЬ КАФЕДРЫ  
ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ХАРЬКОВСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО  
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**



Статья посвящается одному из известных ученых, основателю кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета – Душану Федоровичу Лямблю. Вся служебная и научная деятельность Душана Федоровича распадается на три периода: первый, продолжавшийся до конца 1860 года, проведен им в Праге; второй – с конца 1860 по 13 ноября 1871 года в Харькове и третий – с конца 1871 по 13 февраля 1895 года (по день смерти) в Варшаве. В статье подробно изложен второй период деятельности Д.Ф. Лямбля, то есть пребывание его в Харькове, который был периодом расцвета деятельности кафедр нормальной и патологической анатомии Харьковского университета.

**Ключевые слова:** Д.Ф. Лямбль, кафедра патологической анатомии.

5 декабря 2014 года исполнилось 190 лет со дня рождения одного из крупнейших деятелей Харьковского университета Душана Федоровича Лямбля, который оставил неизгладимый след в его истории. Выдающийся украинский историк Д.И. Багалея назвал Д.Ф. Лямбля «самым видным представителем науки анатомия в Харьковском университете, который пользовался европейской известностью еще до назначения его профессором в Харькове» [1].

Душан Федорович Лямбль (Вилем Душан Ламбль) родился в Богемии (Чехия), в 1849 г. закончил медицинский факультет Пражского университета, где патологическую анатомию изучал у профессора Яна Длауги, бывшего ассистента Карла Рокитанского [1–3].

Будучи еще молодым 21-летним человеком, Лямбль выступал как писатель. Первые его труды были посвящены не столько медицине, сколько разным отраслям естествознания, географии, этнографии и др. Он печатал как собственные наблюдения, так и наблюдения других ученых, последние в виде рефератов. Собственные его труды касались, главным образом, славянских земель, их обитателей и натуральных богатств. Сообщения эти сделаны на основании личных наблюдений и исследований, проведенных во время путешествий по этим землям [1].

Первая научная работа по патологической анатомии «Ein neues querverengtes Becken» была напечатана Лямблем в 1853 г. С этого времени, не оставляя занятий по естествознанию, он

© Ж.Н. Перцева, В.Д. Марковский, И.В. Сорокина и др., 2015

написал целый ряд весьма ценных статей по нормальной и патологической анатомии, среди которых имеет место описание открытых им круговых волокон в цилиарной мышце [2].

В совершенстве владея немецким, французским, итальянским, английским и русским языками, Лямбль мечтал о путешествии, во время которого можно было бы изучить и собрать в одно целое все те замечательные, редкие материалы по патологической анатомии, которые разбросаны по разным европейским музеям. Такое путешествие по Европе было совершено им в 1856 г. Объехав Германию, Голландию, Бельгию, Англию, Францию, Италию и Австрию и усердно занимаясь в госпиталях и музеях 26 городов, Лямбль издал свой замечательный «Reisebericht», в который занесена масса чрезвычайно важных и интересных патологоанатомических наблюдений [1].

Особым в биографии Д.Ф. Лямбля является период с 1856 по 1860 г., когда он занимал должность приват-доцента кафедры патологической анатомии Пражского университета. Здесь он организовал частные курсы нормальной и патологической гистологии, которые привлекали внимание большого количества врачей, приезжавших в Прагу. В этот период многие из русских молодых ученых-докторов медицины, готовившихся к академической карьере, занимались в Праге под руководством профессора Д.Ф. Лямбля. Вскоре Душан Федорович создал свою собственную школу, к ученикам которой относился с особой энергией, любовью и уважением [2].

В сентябре 1860 г. Д.Ф. Лямбль был назначен на должность экстраординарного профессора по кафедре анатомии в Харьковском университете. Извещение о своем назначении Душан Федорович получил, находясь еще за границей, в Праге, поэтому явился на службу лишь в январе 1861 г. Известный харьковский ученый И.П. Скворцов утверждал, что период работы Д. Лямбля в Харьковском университете был временем расцвета деятельности его кафедр нормальной и патологической анатомии. Преподавание нормальной анатомии значительно видоизменилось и было поставлено на ту высоту, которой оно не везде достигало даже за границей [1–3].

В Харькове Д.Ф. Лямбль вскоре стал известным и уважаемым человеком. Здесь он познакомился и сдружился с выдающимся юристом А.Ф. Кони, только начинавшим тогда свою профессиональную деятельность. Кони оставил замечательные воспоминания о Душане Федоровиче, благодаря которым мы можем представить Д.Ф. Лямбля живым человеком с его достоинствами и недостатками, в окружении студентов, в общении с университетским сообществом. А.Ф. Кони пишет: «...Ученик знаменитого Гиртля, подвижный, энергичный, с прекрасными, полными жизни, умными карими глазами на сухощавом лице под нависшим хохлом седеющих волос, Лямбль производил впечатление выдающегося человека и был таковым в действительности. Хозяин в своей части, он не был узким специалистом, а отзывался на всевозможные духовные запросы человеческой природы. Любитель и знаток европейской литературы, тонкий ценитель искусства, он мог с полным правом сказать о себе « *nihil humanum me alienum puto*» (ничто человеческое мне не чуждо). Он, например, в подробности изучал и знал Данте, а своими объяснениями и замечаниями внушал мне любовь и интерес к художественной деятельности Гогарта» [4].

Душан Федорович стал активным членом университетского сообщества. Он постоянно посещал заседания факультета и совета и в течение одиннадцатилетнего пребывания в Харькове всегда был одним из деятельнейших членов в этих заседаниях. Он интересовался не только тем, что непосредственно касалось его специальности и кафедры, но участвовал в обсуждении большинства вопросов университета. Его многочисленные «мнения», «доклады», «рецензии», «рапорты» всегда блистали солидными сведениями и были основаны на научных доказательствах. Д.Ф. Лямбль выступал оппонентом при защите в Харьковском университете докторской диссертации лекарем Н.В. Склифосовским, ставшим в дальнейшем замечательным хирургом. Он рекомендовал факультету оставить лекаря М.А. Попова стипендиатом университета для специального изучения патологической анатомии, и Митрофан Алексеевич впоследствии подготовил к изданию замечательную книгу «*Медицинский факультет Харьковского университета за первые сто лет его существования. 1805–1905 гг.*». В 1862 г. Д.Ф. Лямбль был

командирован университетом официальным референтом по медицинским предметам на Всемирную выставку в Лондоне [2, 3].

В 1865 г. профессору Д.Ф. Лямблю по производственной необходимости было поручено заведование терапевтической клиникой. И здесь Душан Федорович проявил себя с самой лучшей стороны. По свидетельству современников, «...как практический врач, он подсмеивался над узкой специализацией, столь разившейся в последнее время, и в понимании картины и значении болезни давал ход собственной творческой мысли, а не следовал рабски за тем, что ему скажет последнее слово заграничных книжек и в особенности разные химические и другие исследования. Он лечил не теоретически понимаемую болезнь, а каждого больного, индивидуализируя свои приемы и указания и отводя широкое место психологическому наблюдению. Его называли часто оригиналом и чудачком, но чудак этот мог записать себе в актив немало блестящих исцелений там, где был серьезный и определенный недуг, и там, где нужно было лишь поднять душевный строй человека, не привязывая к нему непременно определенного медицинского ярлыка с неизбежной, предустановленной процедурой лечения и режима» [2].

Что же касается кафедры патологической анатомии, то своим возникновением она всецело обязана Д.Ф. Лямблю. По приезду в Харьков он занял должность профессора кафедры анатомии, и на заседании медицинского факультета 20 мая 1861 г. ему было «предложено взять на себя труд преподавать патологическую анатомию», на что Душан Федорович выразил согласие [1–3].

20 декабря 1866 г. медицинский факультет обратился с просьбой в Совет университета ходатайствовать об открытии кафедры патологической анатомии, включенной уставом 1863 г. в число кафедр медицинского факультета, и о перемещении профессора Д.Ф. Лямбля ординарным профессором по этой кафедре и одновременном утверждении доцента К.И. Вагнера доцентом физиологической анатомии. Положительное решение по этому вопросу было принято в апреле 1867 г. [2].

Д.Ф. Лямбль прослужил в Харьковском университете 11 лет. За это время улучшилось оборудование кафедр анатомии и патологической анатомии, увеличилось помещение кафедры, аудитория перестроена и приспособлена для показа макро- и микропрепаратов, приобретены первые в Харькове 12 микроскопов, заведены халаты для студентов. Душан Федорович основал музей на кафедре патологической анатомии, во время его деятельности была сформулирована программа для должности прозектора кафедры патологической анатомии, создан проект прозекуры Харьковской губернской земской больницы [2, 3].

Д.Ф. Лямбль был блестящим лектором. Его лекции, на которые приходили не только студенты и врачи, но и профессора других кафедр, соответствовали высочайшим европейским стандартам, отличались широтой кругозора лектора, ясностью и яркостью изложения мысли. Кроме того, лекции профессора вызвали интерес еще и тем, что Душан Федорович во время объяснения материала иллюстрировал его рисунками, которые наносил с помощью цветных мелков на доске. С осени 1862 г. Д.Ф. Лямбль начал вводить новый дополнительный «демонстративный» курс – на лекции демонстрировали, анализировали и объясняли патологически измененные органы при определенных заболеваниях. Во время чтения лекций профессор основывался на последних достижениях науки, притом пользовался своими записками, которые основывались на собственном опыте – прозекторском и научно-исследовательском [1]. Особенно популярны в городе были выступления Д.Ф. Лямбля в качестве эксперта в судебных заседаниях. Об этом находим у А.Ф. Кони: «...С особым блеском сказывались его знания и способности в тех случаях, когда по приглашению суда или сторон он являлся экспертом в уголовных делах. Лучших по обстоятельности, рельефности и художественной удобопонятности экспертиз по самым затруднительным вопросам мне не приходилось потом, во время моей долгой судебной деятельности, слышать. Это были целые лекции, глубоко и научно продуманные по содержанию, популярные по форме...», и далее: «...слушать его образную, строго научную, богатую опытом и многочисленными примерами речь было истинным наслаждением...» [4].

Профессор Лямбль был замечательным прозектором. Он выполнял аутопсии профессионально, внимательно, быстро, последовательно; замечал наименьшие патологические измене-

ния во всех органах. Аутопсии имели большое учебно-познавательное значение и этическое воздействие на студентов и врачей, которые всегда заполняли секционный зал. Д.Ф. Лямбль говорил: «Если неудачи медицинской практики заставляют больных молчать, то патологическая анатомия отличается тем, что заставляет мертвых говорить». Патологическую анатомию Д.Ф. Лямбль понимал как основу объективных методов исследования в медицине и гордился тем, что общество знает об успехах лечебной медицины, которые достигнуты работой анатомов (патологоанатомов), понимает благородное задание этой науки [1]. Об увлеченности Д.Ф. Лямбля своей наукой свидетельствует следующее высказывание того же Кони: «Я нашел его (Лямбля) перед памятным мне мраморным столом, окруженным группой студентов. Он делал вскрытие трупа... и производил его с изумительным искусством, точностью и знанием, которые так и развертывались под каждым движением его скальпеля. Весь, отдавшись разрешению патологического вопроса, оживленный и уверенный в себе, жадно посасывая маленький окурочек сигары, каким-то чудом не обжигавший ему нос, он казался настоящим жрецом науки на исключительном ей служении...» [4].

Знания Д.Ф. Лямбля были поистине энциклопедичны: он выполнил более 100 работ, посвященных различным отраслям естествознания, этнографии, культуры и лингвистики славянских народов, нормальной и патологической анатомии, гистологии, паразитологии и терапии. Лямбль занимался изучением воспаления, опухолей яичников, гнойного воспаления брюшины, врожденной патологии костной системы. Выдающимся его произведением является монография «Микроскопические исследования кишечных испражнений», где описано найденное Лямблем в диарейных испражнениях при кровавом поносе у детей паразитическое простейшее – «одноячеечное наливчатое животное» (до 1859 г. никому неизвестное), и названо *Sarcomonas intestinalis*; впоследствии во Франции названо *Lambliia intestinalis*, а заболевание, вызванное «лямблиями», – лямблиоз. За монографию «Самовывих позвоночника» в 1893 г. Д. Лямбль был награжден премией имени П.А. Загорского [1–3].

В течение 1861–1865 гг. профессор Д.Ф. Лямбль выпустил «Патологическую анатомию» в виде записок, гравированных на камне. Д.Ф. Лямбль писал: «Гравирование на камне текста с рисунками предпочтено печатанию для того, чтобы возможно было поместить в тексте большее количество оригинальных рисунков, не тратя напрасно времени и издержек, требуемых ксилографией». Записки Д.Ф. Лямбля являются первым учебником по патологической анатомии в Украине, а также Российской империи. Первый и второй выпуски записок посвящены патологии костей и суставов, третий (1862) – опухолям, четвертый (1865) – заболеваниям кожи [1].

Д.Ф. Лямбль был активным общественным деятелем, принимавшим «самое деятельное участие» в работе Харьковского медицинского общества, действительным членом которого он состоял с 1861 г. Авторитет его был настолько высок, что товарищи избирали его в 1867–1868 гг. президентом общества [5, 6].

В Харькове Д.Ф. Лямбль нашел свою будущую жену, Евгению Александровну Эдельберг, здесь у них родилась дочь Ольга [2].

В 1871 г. Д.Ф. Лямбль был назначен ординарным профессором факультетской терапевтической клиники Варшавского университета. Не всегда и не все удовлетворяло Д.Ф. Лямбля в постановке учебного процесса в Харьковском университете, то же он нашел и в Варшавском [2]. А.Ф. Кони, не порывавший с ним отношений и после отъезда из Харькова, писал: «Чуждый всякой рутины, ставивший впереди всего исключительно интересы дела, он, по-видимому, судя по некоторым местам его писем, переживал подчас трудные дни. Чех по рождению, он горячо любил Россию и желал ей истинного величия и сопричастия культурным задачам Запада. Действительность, окружавшая его, шла нередко вразрез с этими его желаниями... «В наших сферах, – писал он мне в сентябре 1880 г., – все то же водотолчение. Попечитель выходит из себя потому, что студенты ходят в студенческих шапках без студенческих мундиров, а ректор страдает бессонницей потому, что попечитель принимает студенческие шапки к сердцу. Между тем, как вопрос о шапках тревожит умы, возбуждает кровь и грызет печень, другие дела себе гуляют, например, одна клиника остается без преподавателя, а другой преподаватель остается

без клиники. Вы знаете, Анатолий Федорович, как иногда бывает стыдно за человека, но поверьте, что еще стыднее иногда быть профессором университета в России» [4].

Д.Ф. Лямбль скончался в Варшаве 13 февраля 1895 г. после непродолжительной, но тяжелой болезни. Он страдал астмой, от приступа которой и скончался. Торжественное погребение праха Д.Ф. Ляμβля состоялось на Повонзковском кладбище 16 февраля 1895 г. Профессора-товарищи покойного, студенты и множество друзей и знакомых до самой могилы проводили гроб, который весь был покрыт венками [2].

Яркая, отданная без остатка служению народу жизнь Душана Федоровича Ляμβля и оставленное им наследие будут вдохновлять на самоотверженный труд многие поколения врачей.

### Литература

1. *Червяк П.І.* Патологічна анатомія України / П.І. Червяк. – К.: ВЦ «Просвіта», 2012. – 912 с.
2. *Поповъ М.А.* Профессоръ Душанъ Федоровичъ Лямбль, его служебная и литературная деятельность (Материалы къ исторіи Харьковскаго Университета) / М.А. Поповъ. – Харьковъ : Типографія Адольфа Дарре, 1896. – 277 с.
3. Вчені Харківського державного медичного університету / за ред. акад. А.Я. Циганенка. – Харків, 2003. – 470 с.
4. *Кони А.Ф.* Избранные произведения. Статьи и заметки. Судебные речи. Воспоминания / А.Ф. Кони. – М.: Госюриздат, 1956. – 888 с.
5. *Левченко І.М.* Становлення та розвиток Харківського медичного товариства у другій половині ХІХ – на початку ХХ століття / І.М. Левченко // Наукові праці історичного факультету Запорізького національного університету. – Запоріжжя. – 2014. – Вип. ХХХІХ. – С. 295–299.
6. *Хвисьюк Н.И.* К 150-летию Харьковского медицинского общества / Н.И. Хвисьюк // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 107–111.

**Ж.М. Перцева, В.Д. Марковський, І.В. Сорокіна, О.А. Омельченко, М.С. Мирошніченко, О.М. Плітень, Д.М. Шиян**

#### ПРОФЕСОР Д.Ф. ЛЯМБЛЬ – ЗАСНОВНИК КАФЕДРИ ПАТОЛОГІЧНОЇ АНАТОМІЇ ХАРКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

Стаття присвячується одному із відомих вчених, засновнику кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету – Душану Федоровичу Ляμβлю. Вся службова та наукова діяльність Душана Федоровича розпадається на три періоди: перший, що тривав до кінця 1860 року, проведений ним у Празі; другий – з кінця 1860 по 13 листопада 1871 року у Харкові і третій – з кінця 1871 по 13 лютого 1895 року (по день смерті) у Варшаві. У статті детально викладений другий період діяльності Душана Федоровича, тобто перебування його у Харкові, який був періодом розквіту діяльності кафедр нормальної і патологічної анатомії Харківського університету.

**Ключові слова:** Д.Ф. Лямбль, кафедра патологічної анатомії.

**Zh.N. Pertseva, V.D. Markovsky, I.V. Sorokina, O.A. Omelchenko, M.S. Myroshnychenko, O.N. Pliten, D.N. Shiyani**

#### PROFESSOR D.F. LAMBL IS THE FOUNDER OF PATHOLOGICAL ANATOMY DEPARTMENT OF KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

This article is devoted to one of the famous scientist and founder of the pathological anatomy department of Kharkiv national medical university – Dusan Fedorovich Lambl. All service and research activities of Dusan Fedorovich is divided into three periods: the first, which lasted until the end of 1860 (in Prague); the second – from the end of 1860 to 13 November 1871 (in Kharkiv), and the third – from the end of 1871 to 13 February 1895 (in Warsaw). In this article the second period activity of Dusan Fedorovich (in Kharkiv) is described in detail, which was the period of bloom of activity of departments of normal and pathological anatomy of the Kharkov university.

**Key words:** D.F. Lambl, pathological anatomy department.

*Поступила 23.01.15*