ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-002.828-07

А.Я. Цыганенко, Т.В. Частий

Харьковский национальный медицинский университет
ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», г. Харьков

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ГРИБОВ РОДА *MALASSEZIA*

Оптимизирована питательная среда для грибов рода *Malassezia*. Описаны эффективные методы выделения, культивирования и типирования *Malassezia spp*. на основании исследования культуральных и биохимических особенностей изолятов грибов, что может иметь значение для изучения этиологической роли *Malassezia spp*. в развитии заболеваний кожи.

Ключевые слова: *Malassezia, выделение, культивирование, идентификация.*

Дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* являются представителями нормальной микрофлоры человека и теплокровных животных и служат ярким примером способности микроорганизма в зависимости от условий окружающей среды и иммунитета хозяина проявлять свойства комменсала или патогена [1]. С представителями рода *Malassezia* связывают этиологию некоторых хронических кожных заболеваний, таких как перхоть, себорейный дерматит, разноцветный лишай, псориаз и атопический дерматит, некоторые формы сливного и ретикулярного папилломатоза (синдром Gougerot – Carteaud) [2]. При значительной иммунной недостаточности организма *Malassezia spp.* могут оказаться этиологическим фактором не только кожной, но и системной патологии: катетер-ассоциированных инфекций, менингита, а при тяжёлых формах иммунодефицитов у больных СПИДом, лейкемией и у недоношенных новорождённых детей – даже грибкового сепсиса [2–4].

Хроническая кожная патология может осложняться и другими микроорганизмами: *Candida spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, не идентифицированными грамотрицательными палочками и др., которые могут встречаться как в моно- так и в смешанной культуре. Таким образом, выяснение, какой из микроорганизмов играет важную роль как триггерный фактор, представляется исключительно важным, так как от этого зависит выбор стратегии этиотропной терапии. Если идентификация таких возбудителей, как *Candida spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, трудностей не представляет, то культивирование грибов рода *Malassezia* сопряжено с рядом трудностей.

Традиционно *Malassezia* культивируют на агаре Сабуро в присутствии оливкового масла [5]. В Украине именно этот метод используют для выделения грибов *Malassezia* большинство исследователей [6]. К сожалению, метод не полностью отвечает требованиям относительно содержания липидов в питательной среде грибов *Malassezia*. Полученный ранее опыт свидетельствует о необходимости использовать для культивирования грибов *Malassezia* более сложные питательные среды, которые содержат различные липидные добавки. Некоторые из этих питательных сред описаны в мировой литературе, но не прошли апробацию отечественными исследователями. Поэтому одной из задач исследования, связанного с культивированием грибов *Malassezia*, можно считать разработку более эффективных селективных питательных сред для их выращивания.

Целью настоящей работы было совершенствование методов выделения и культивирования *Malassezia spp.*, что дало бы возможность провести их видовую идентификацию и дать характеристику выделенным изолятам.

Материал и методы. Материалом для выделения чистой культуры грибов рода *Malassezia*, а также сопутствующих возбудителей были смывы с кожи больных с диагнозами атопический дерматит, экзема, себорейный дерматит и разноцветный лишай.

Смывы брали стерильным микробиологическим ватным зондом, который промывали 0,5 мл стерильного 0,05%-ного раствора Тритон Х-100 в физиологическом растворе (pH 7,9). Питательные среды и реактивы: агар Сабуро с глюкозой – для выделения *Candida spp.*, стафилококковый агар – для *Staphylococcus spp.* Для приготовления питательной среды для грибов рода *Malassezia* использовали следующие реактивы: дрожжевой экстракт, пептон бактериологический, D-глюкозу, глицерол моностеарат, глицерин, олеиновую кислоту, твины, агар бактериологический.

Результаты и их обсуждение. Наиболее сбалансированными питательными средами, используемыми в последнее время для культивирования *Malassezia spp.*, были следующие: Диксона, Лиминга–Нотмана, Фергеманна–Фредексона [7, 8]. После их испытания за основу взяли среду Лиминга–Нотмана, которую модифицировали таким образом, чтобы её состав обеспечивал рост всех видов грибов *Malassezia spp.* В отличие от оригинальной среды в нашей модификации были добавлены олеиновая кислота, твин 20, твин 80 и увеличено количество глюкозы до 40 г/л. После автоклавирования при 0,5 атм в течение 15 мин при 50 °С в питательную среду добавляли молоко, хлорамфеникол 50 мкг/мл и циклогексемид 200 мкг/мл.

Смывы, взятые с кожи больных, засевали на чашки Петри с модифицированной средой Лиминга–Нотмана и культивировали при 32–34 °С до 14-х суток. Принадлежность выросших изолятов к роду *Malassezia* определяли по морфологическим и микроскопическим признакам [2, 9].

Для определения видовой принадлежности разработано несколько схем, наиболее удобная из которых предложена J. Faergemann [2]. Согласно этой схеме можно идентифицировать семь видов *Malassezia*, однако в данной схеме показаны не все биохимические свойства указанных грибов, а именно нет утилизации твинов.

Изучив культуральные и биохимические особенности выросших изолятов по дополненной нами схеме J. Faergemann, мы смогли провести видовую идентификацию выросших культур *Malassezia spp.* (рис. 1). Как видно из схемы, можно идентифицировать большинство выделенных штаммов чистых культур *Malassezia*. Но *M. dermatis* нельзя дифференцировать от *M. furfur* по культуральным и биохимическим признакам, потому что по морфологическим особенностям, утилизации твинов, по пробам с каталазой, эскулином, кремофором EL они не отличаются. Вместе с тем *M. dermatis* по сравнению с *M. furfur* более интенсивно продуцирует меланиноподобный пигмент на среде L-DOPA и агаре с тирозином [10], а также отличаются по Г + Ц (гуанин + цитидин)-составу: у *M. dermatis* мол % Г+Ц составляет 60,4 %, у *M. furfur* – 66,0–66,7 % [11].

Согласно схеме на основании совокупности свойств было выделено от больных и идентифицировано 24 штамма *Malassezia spp.* У 5 штаммов видовая принадлежность была подтверждена молекулярно-генетическими методами (*M. furfur* – 2 штамма, *M. sympodialis* – 2 штамма, *M. globosa* – 1 штамм), что дало возможность депонировать эти штаммы в Музей патогенных для человека микроорганизмов ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней АМН Украины» (г. Киев).

Характеристика выделенных клинических изолятов:

M. furfur – дрожжевые клетки шаровидной формы, размером 2–6 мкм, грамположительные. Колонии на модифицированной питательной среде Лиминга–Нотмана сферической формы, жёлтого цвета, размером 2–4 мм. *M. furfur* не растут на питательной среде Сабуро, растут на среде Диксона при 32, 37 и 40 °С, каталазоположительные, ассимилируют кремофор EL, не расщепляют эскулин, утилизируют твин 20, 40 и 80.

M. globosa – дрожжевые клетки сферической формы, размером 4–8 мкм (рис. 2). Колонии на модифицированной питательной среде Лиминга–Нотмана сферической формы, кремового цвета, размером 3–6 мм. *M. globosa* не растут на питательной среде Сабуро, растут на среде Диксона при 32 и 37 °С, не растут при 40 °С, каталазоположительные, не ассимилируют кремофор EL, не расщепляют эскулин, не утилизируют твин 20, 40 и 80.

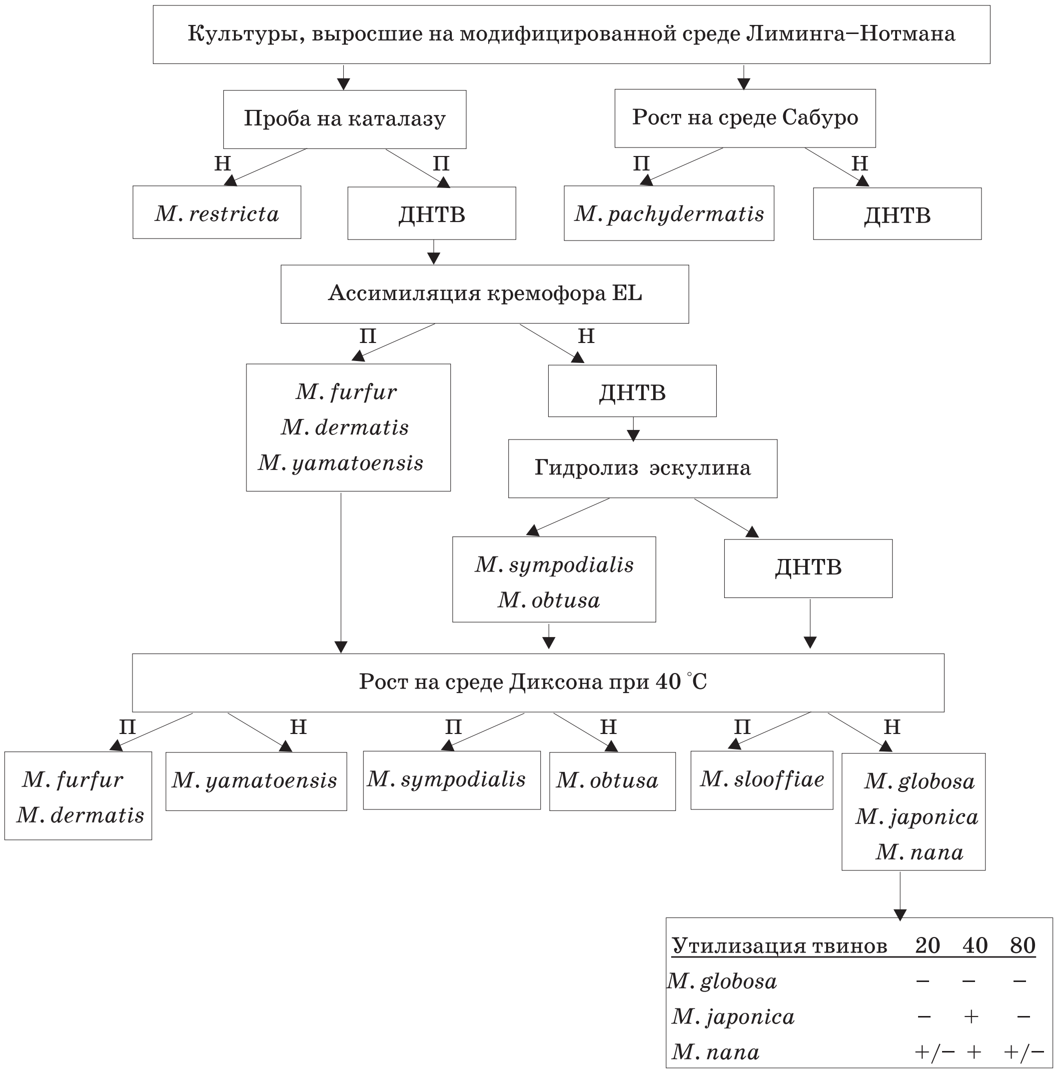


Рис. 1. Схема выделения и идентификации грибов *Malassezia spp.* по культуральным и биохимическим свойствам (ДНТВ – другие непротипированные виды; П –позитивн., Н – негативн.)

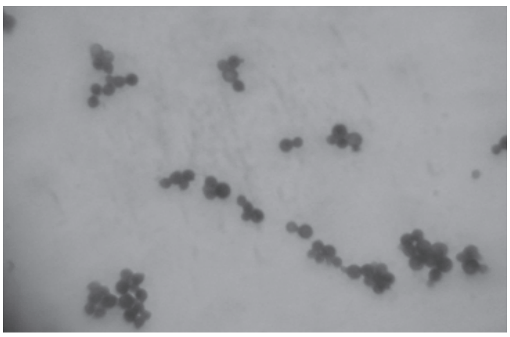


Рис 2. Микроскопия штамма *M. globosa*. Окраска метиленовым синим, × 1000

M. sympodialis – дрожжевые клетки, овальной формы, размером 2,5–7,5 мкм. Колонии на модифицированной питательной среде Лиминга–Нотмана сферической формы, цвета слоновой кости, размером 2–4 мм (рис. 3). *M. sympodialis* не растут на пи-

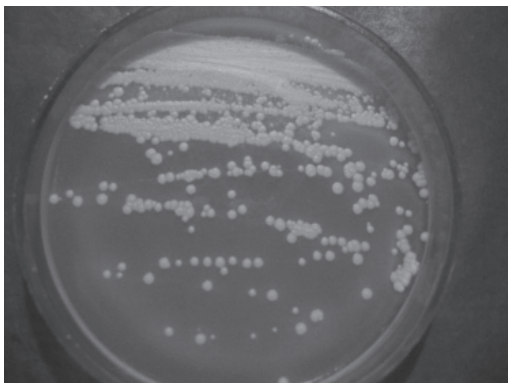


Рис. 3. Рост грибов рода *Malassezia* (*M. sympodialis*) на модифицированной питательной среде Лиминга–Нотмана

тательной среде Сабуро, растут на среде Диксона при 32, 37 и 40 °С, каталазоположительные, не ассимилируют кремофор EL, расщепляют эскулин, утилизируют твин 40, 80 и не утилизируют твин 20.

От обследованных больных были выделены и другие виды микроорганизмов: *C. albicans* – 18 штаммов, *C. papapsilosis* – 4 штамма, *Staphylococcus spp.* – 6 штаммов.

Следует отметить, что грибы рода *Malassezia* были выделены как моно- так и в смешанной культуре. Частота их выявляемости составила 47 % , что сопоставимо с показателями, описанными ранее в литературе, для других стран и регионов [2, 12].

Выводы

Определена микробная флора кожи больных с различными дерматозами и оптимизирована питательная среда для культивирования *Malassezia spp.*

Схема выделения и видовой идентификации грибов рода *Malassezia* модифицирована, и согласно разработанной схеме все выделенные штаммы *Malassezia spp.* идентифицированы, а у 5 штаммов видовая принадлежность подтверждена молекулярно-генетическими методами.

Список литературы

1. *Leeming J. P.* The distribution and ecology of Malassezia furfur and cutaneous bacteria on human skin / J. P. Leeming, F. H. Notman, K. T. Holland // Appl. Bacter. – 1989. – Vol. 67. – P. 47–52.

2. *Faergeman J.* Atopic dermatitis and fungi / J. Faergeman // Clin. Microbiol. Reviews. –2002. – Vol. 15, № 4. – P. 545–563.

3. Malassezia furfur septicemia in child with leukemia / O. Masure, C. Leostic, M. L. Abalain [et al.] // J. Infect. – 1991. – Vol. 23, № 2. – P. 335–336.

4. Sensitization to the yeast Malassezia sympodialis is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema / B. F. Casagrande, S. Flückiger, M. T. Linder [et al.] // J. Invest. Dermat. – 2006. – Vol. 126, № 6. – P. 2414–2421.

5. *Кашкин П. Н.* Практическое руководство по медицинской микологии / П. Н. Кашкин, В. В. Лисин. – М. : Медицина, 1983. – 192 с.

6. *Горбунцов В. В.* Диагностика малассезиоза кожи / В. В. Горбунцов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. – № 3–4 (5). – С. 6–9.

7. *Leeming J. P.* Improved methods for isolation and enumeration of Malassezia furfur from human skin / J. P. Leming, F. H. Notman // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 25, № 8. – P. 2017–2019.

8. *Faergemann J.* Age incidence of Pityrosporum orbiculare on human skin / J. Faergemann, T. Fredricsson // Acta Dermatovenerol. – 1980 – Vol. 60, № 3 – P. 531–533.

9. *Gaitanis G.* Novel application of the mason-stain for demonstrating Malassezia species melanin – like pigment production in vitro and in clinical specimens / G. Gaitanis, V. Robert, A. Velegraki // J. Clinic. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 8. – P. 4147–4151.

10. New yeast species Malassezia dermatis, isolated from patients with atopic dermatitis / T. Sugita, M. Takashima, T. Shinoda [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40, № 4. – P. 1363–1367.

11. *Beiber T.* Atopic dermatitis (review article) / T. Beiber // New Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 14. – P. 1483–14949.

12. *Marcon M. J.* Human infections due to Malassezia spp. / M. J. Marcon, D. A. Powell // Clin. Microbiol. Reviews. – 1992. – Vol. 5, № 2. – P. 101–119.

А.Я. Циганенко, Т.В. Частій

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВИДІЛЕННЯ ТА ІДЕНТИФІКАЦІЇ ГРИБІВ РОДУ *MALASSEZIA*

Оптимізовано поживне середовище для грибів роду *Malassezia*. Описані ефективні методи виділення, культивування і типування *Malassezia spp.* на підставі дослідження культуральних і біохімічних особливостей ізолятів грибів, що може мати значення для вивчення етіологічної ролі *Malassezia spp.* у розвитку захворювань шкіри.

Ключові слова: *Malassezia, виділення, культивування, ідентифікація.*

A.Ya. Tsyganenko, T.W. Chastiy

MICROBIOLOGICAL FEATURES OF ISOLATION AND IDENTIFICATION OF YEASTS OF *MALASSEZIA SPP.*

It was optimized growth medium for fungi *Malassezia spp*. Methods of isolation, cultivation and typing of the yeasts *Malassezia spp.* based on the study of culturals and biochemicals properties of isolates were presented that may be relevant to the study of the etiologic role of *Malassezia spp.* in the development of skin diseases.

Key words: *Malassezia, isolation, cultivation, identification.*

Поступила 21.06.11

УДК 579.84:579.86:616-002.3:614.212

Є.А. Штанюк, О.М. Остапенко*, В.В. Мінухін*

Чугуївська районна санітарно-епідеміологічна станція Харківської області
****Харківський національний медичний університет***

ЕТІОЛОГІЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, СПРИЧИНЕНИХ УМОВНО-ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ В НЕІНФЕКЦІЙНІЙ ЛІКАРНІ

Проведено аналіз етіології гнійно-запальних захворювань, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами в неінфекційних відділеннях багатопрофільного стаціонара. Всього виділено 718 штамів аерофільних умовно-патогенних мікроорганізмів. Доведено, що в зазначеному стаціонарі грамнегативна мікрофлора, як збудник гнійно-запальних захворювань, складає 55,43 %, грампозитивна – 38,72 %. Серед грамнегативних бактерій найчастіше виділялися штами *E. coli*, серед грампозитивних – *S. epidermidis* і *S. aureus*.

Ключові слова: *гнійно-запальні ускладнення, хворі неінфекційної клініки, E. coli, S. epidermidis, S. aureus.*

Профілактика і лікування гнійно-запальних захворювань є актуальною проблемою медицини, та мікробіології зокрема. Гнійно-запальні захворювання, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, ускладнюють розвиток основного неінфекційного захворювання, що призводить до погіршення результатів лікування [1–10].

Мета дослідження полягала у вивченні етіології гнійно-запальних ускладнень у хворих, що знаходились в неінфекційних відділеннях і на амбулаторному лікуванні в центральній районній лікарні міста Чугуєва.

Матеріал і методи. Матеріал для бактеріологічного дослідження брали стерильним тампоном з ран, черевної порожнини під час операцій на внутрішніх органах, зіва, носа та інших місць в залежності від профілю хворого, а також брали сечу. Матеріал засівали на цукровий бульйон, кров'яний агар середовище Ендо, Плоскірєва, Сабуро, Чистовича, м'ясо-пептонний агар. З колоній, що виросли, отримували чисті культури, ідентифікували їх за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями загальноприйнятими методами, що дозволяло віднести мікроорганізми до певного виду [11–15]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. Від хворих, які знаходились на стаціонарному і амбулаторному лікуванні в центральній районній лікарні міста Чугуєва, було виділено всього 847 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, у тому числі аерофільних – 718 шт. (84,77 % від числа виділених культур), анаеробних – 129 шт. (15,23 %).

Переважну більшість ізольованих аерофільних мікроорганізмів складають грамнегативні бактерії – 398 (55,43 %). Грампозитивних бактерій було 278 (38,72 %). Причому в монокультурі було виділено 447 штамів (62,26 %), в асоціаціях з іншими мікроорганізмами – 271 штам (37,74 %). Патогенних грибів роду *Candida* було виділено 42 (5,85 %).

Серед грамнегативних бактерій найчастіше виділялася *E. coli*. Інші збудники були причиною гнійних ускладнень значно рідше (табл. 1).

Серед грампозитивних мікроорганізмів (табл. 2) найчастіше виділялися *S. epidermidis*. Інші представники грампозитивної мікрофлори зустрічалися рідше.

Аналіз структури захворювань, спричинених грамнегативною мікрофлорою, показав, що найчастіше грамнегативні бактерії викликають інфекції сечовивідних шляхів – 321 ізолят (80,65 %). Серед них переважали штами *E. coli* – 241 ізолят (60,55 %). Інші представники грамнегативної мікрофлори, яка спричинила гнійні ускладнення сечовивідних шляхів, зустрічалися рідше (табл. 3).

Таблиця 1. Грамнегативна бактеріальна мікрофлора, яка спричинила гнійно-запальні захворювання

Вид мікроорганізмів	Кількість штамів	
	абс. ч.	%
Грамнегативні аерофільні бактерії (усього)	398	100
Escherichia coli	286	71,86
Klebsiella spp.	44	11,05
Citrobacter diversus	23	5,78
Enterobacter aerogenes	15	3,77
Proteus mirabilis	14	3,52
Citrobacter freundii	5	1,26
Pseudomonas aeruginosa	5	1,26
Proteus vulgaris	4	1,00
Providencia rettgeri	2	0,50

З черевної порожнини було виділено 39 штамів (9,8 %). Найбільшу частку ускладнень становили гострий флегмонозний апендицит і перитоніт. Серед збудників цих захворювань переважав штам *E. coli* – 26 (6,53 %). При дослідженні гною з ран різного походження (травма, післяопераційна рана та ін.) виділено 20 штамів (5,03 %), серед яких також переважав *E. coli*. При дослідженні слизу із зіва виділено 8 (2,01 %) штамів, з них *E. coli* – 6 (1,51 %); із слизу носа – 7. З іншого матеріалу (мокротиння, кон'юнктива ока) було виділено 3 (0,75 %) штами (табл. 3).

Таблиця 2. Грампозитивна бактеріальна мікрофлора, яка спричинила гнійно-запальні захворювання

Вид мікроорганізмів	Кількість штамів	
	абс. ч.	%
Грампозитивні аерофільні бактерії (усього)	278	100
Staphylococcus epidermidis	138	49,64
Staphylococcus aureus	93	33,45
Staphylococcus saprophyticus	25	8,99
Enterococcus	14	5,04
Streptococcus haemolyticus	7	2,52
Streptococcus anhaemolyticus	1	0,36

Серед виділеної грампозитивної мікрофлори найбільшу частку також займають інфекції сечовивідних шляхів (табл. 4). При цих інфекціях було виділено 135 (48,56 %) штамів. Найчастіше причиною гнійних ускладнень були штами *S. epidermidis* – 70, рідше – *S. aureus*, ще рідше – *S. saprophyticus* і *Enterococcus*.

З черевної порожнини було виділено 40 штамів (14,39 %). Серед збудників гострого флегмонозного апендициту, перфоративної язви дванадцятипалої кишки та інших захворювань переважали *S. epidermidis*, рідко зустрічалися штами *S. saprophyticus*, *S. aureus* і *S. haemolyticus*. Із слизу зіва було виділено 37 (13,31 %) штамів, із слизу носа – 28 (10,07 %). З гнійних ран (флегмона,

Таблиця 3. Етіологія гнійно-септичних ускладнень, викликаних грамнегативними бактеріями при різних нозологічних формах основного захворювання

Мікроорганізми	Інфекції сечовивідних шляхів		Черевна порожнина		Гній із ран		Слиз із зіва		Слиз із носа		Інше		Загальна кількість штамів
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.
E. coli	241	60,55	26	6,53	10	2,53	6	1,51	3	0,76			286
K. pneumonia	34	8,55	4	1,01	2	0,50			2	0,50	2	0,50	44
C. diversus	14	3,52	4	1,01	3	0,75	1	0,25	1	0,25			23
E. aerogenes	11	2,76	1	0,25	1	0,25	1	0,25	1	0,25			15
P. mirabilis	12	3,02			2	0,50							14
C. freundii	3	0,75	1	0,25	1	0,25							5
P. aeruginosa	2	0,50	3	0,75									5
P. vulgaris	3	0,75			1	0,25							4
P. rettgeri	1	0,25									1	0,25	2
Усього	321	80,65	39	9,8	20	5,03	8	2,01	7	1,76	3	0,75	398

Таблиця 4. Етіологія гнійно-септичних ускладнень, викликаних грампозитивними бактеріями при різних нозологічних формах основного захворювання

Мікроорганізми	Інфекції сечовивідних шляхів		Черевна порожнина		Гній із ран		Слиз із зіва		Слиз із носа		Інше		Загальна кількість штамів
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.
S. epidermidis	70	25,17	32	11,51	6	2,15	14	5,04	11	3,95	5	1,80	138
S. aureus	47	16,91	3	1,08	15	5,40	11	3,95	13	4,68	4	1,44	93
S. saprophyticus	14	5,04	4	1,44			3	1,08	3	1,08	1	0,36	25
Enterococcus	4	1,44			10	3,60							14
S. haemolyticus			1	0,36	5	1,80			1	0,36			7
S.anhaemolyticus					1	0,36							1
Усього	135	48,56	40	14,39	37	13,31	28	10,07	28	10,07	10	3,60	278

карбункул, абсцес, кіста різних органів, мастит, ускладнення післяопераційних ран тощо) було виділено 28 (10,07 %) штамів. З іншого матеріалу (мокротиння, кон'юктива ока, виділення з вуха) виділено 10 штамів (табл. 4).

Таким чином, при аналізі етіологічної структури гнійно-запальних захворювань досліджуваних хворих було встановлено, що виділення грамнегативної мікрофлори переважає над виділенням грампозитивної. Серед грамнегативних бактерій найчастіше виділявся штам *E. coli*, серед грампозитивних – *S. epidermidis* і *S. aureus*.

Спостерігається достовірна перевага моноінфекції над асоційованою. Інфекції сечовивідних шляхів займають провідне місце в структурі гнійно-запальних захворювань. Найчастіше збудниками цих захворювань були *E. coli*, *Klebsiella spp*. (серед грамнегативних бактерій), *S. epidermidis* і *S. aureus* (серед грампозитивних). Привертає увагу те, що 241 штам (60,55 % від загальної кількості виділених грамнегативних бактерій), що спричинив захворювання сечовивідних шляхів, було віднесено до *E. coli*. Провідним етіологічним фактором при захворюваннях органів черевної порожнини є *S. epidermidis* і *E. coli*. При дослідженні гнійного складу ран найчастіше виділялися штами *S. aureus*, *S. epidermidis* та *E. coli*.

Висновки

1. Із клінічного матеріалу виділено і ідентифіковано 718 штамів, які спричинили гнійно-запальні ускладнення у хворих багатопрофільного неінфекційного стаціонара. Найчастіше причиною таких ускладнень були *E. coli* (71,86 % від загальної кількості грамнегативних бактерій), *Klebsiella spp*. (11,05 %), *S. epidermidis* (49,64 % від загальної кількості грампозитивних бактерій) та *S. aureus* (33,45 %).

2. Аналіз виділеного мікробного пейзажу свідчить, що у пацієнтів з захворюваннями сечовивідних шляхів переважає *E. coli*, при захворюваннях черевної порожнини – *S. epidermidis* і *E. coli*, при нагноєнні післяопераційної рани – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*.

Список літератури

1. *Андоньева Н. М.* Мочевая инфекция у беременных / Н. М. Андоньева // Инфекции в урологии / под ред. А. С. Переверзева. – Харьков, 2005. – С. 41–48.

2. *Апанасенко Б. Г.* Госпитальная инфекция и возможность ее профилактики / Б. Г. Апанасенко // Вестн. хирургии им. Н. Н. Грекова. – 1979. – Т. 123, № 10. – С. 133–136.

3. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В. М. Бондаренко, Р. В. Боев, Е. А. Лыкова, А. А. Воробьев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. – № 1. – С. 66–70.

4. *Деревянко И. И.* Осложненные инфекции мочевыводящих путей: диагностика и лечение / И. И. Деревянко // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 7. – С. 31–44.

5. *Дронова О. М.* Дисбактериозы у больных, оперированных по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта / О. М. Дронова, А. Н. Лактионова, Н. В. Протченко // Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике. – М., 1983. – С. 186–187.

6. *Evanstis A. T.* Nosocomial infection in urology / A. T. Evanstis // J. Urology. – 2004. – Vol. 172. – P. 813–816.

7. *Дейнека С. В.* Микробиологическая характеристика возбудителей, выделенных от больных гнойно-воспалительными заболеваниями / С. В. Дейнека, А. В. Алексеенко, В. В. Тарабанчук // Актуальные вопросы клинической микробиологии в неинфекционной клинике. – М., 1988. – С. 19–20.

8. Postoperative wound infections / A. N. Yalcin, M. Bakir, Z. Bakici [et al.] // J. Hosp. Inf. – 1995. – Vol. 29. – P. 305–309.

9. *Булынин В. И.* Лечение ран / В. И. Булынин, А. А. Глухов, И. П. Мошуров. – Воронеж : Изд-во ВГУ, 1998. – 248 с.

10. Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model / J. D. Allendorf, M. Bessler, R. I. Wielan [et al.] // Surg. Endosc. – 1997. – № 11. – P. 427–430.

11. Методические рекомендации по микробиологической диагностике и профилактике стафилококковой инфекции. Составители: В. А. Знаменский, Н. В. Дегтяр, С. Н. Кузьминский и др. – К., 1979. – 11 с.

12. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями. № 04-723/3-84. Утверждены МЗ СССР от 17.04.1984. – М., 23 с.

13. Методические указания по лабораторной диагностике кандидозов. Составители: А. В. Китченко, О. Р. Щит, Т. А. Тищенко и др. – Харьков, 1976. – 5 с.

14. Микробиологическая диагностика стрептококковой, энтерококковой и пептострептококковой инфекций. – Харьков, 2007. – С. 43.

15. Методические рекомендации по микробиологической диагностике стрептококковой, энтерококковой и пептострептококковой инфекций. Составители: С. В. Бирюкова, Ж. Н. Манина, В. И. Чернявский. – Харьков, 2007. – 43 с.

Е.А. Штанюк, А.М. Остапенко, В.В. Минухин

ЭТИОЛОГИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ В НЕИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЕ

Проведён анализ этиологии гнойно-воспалительных заболеваний, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами в неинфекционных отделениях многопрофильного стационара. Всего выделено 718 штамов аэрофильных условно-патогенных микроорганизмов. Доказано, что в данном стационаре грамотрицательная микрофлора, как возбудитель гнойно-воспалительных заболеваний, составляет 55,43 % , грамположительная – 38,72 % . Среди грамотрицательных бактерий чаще всего выделялась *E. coli*, среди грамположительных – *S. epidermidis* и *S. aureus*.

Ключевые слова: *гнойно-воспалительные осложнения, больные неинфекционной клиники, E. coli, S. epidermidis, S. aureus.*

Ye.A. Shtanyuk, A.M. Ostapenko, V.V. Minukhin

ETIOLOGY OF PURULENT INFLAMMATORY DISEASES CAUSED BY OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS HOSPITALS FOR NON-INFECTION DISEASES

The etiology of purulent-inflammatory diseaes caused by opportunistic microorganisms at the departments for non-infectious diseases of a general hospital were analyzed. 718 strains of aerophilic conventionally pathogenic microorganism were isolated. It was proven that in the abobe hospitals gram-negative microorganisms are responsible for 55,43 % of purulent inflammatory diseases, gram-positive – 38,72 % . The most common gram-negative bacteria were *E. coli*, gram-positive – *S. epidermidis* and *S. aureus*.

Key words: *purulent inflammatory diseases, patients of hospitals for non-infectious diseases, E. coli, S. epidermidis, S. aureus.*

Поступила 21.06.11

УДК 616-002.364

В.І. Дністранський, І.І. Соколова, Г.М. Большакова*

Харківський національний медичний університет
****Харківська медична академія післядипломної освіти***

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОФЛОРИ З ОСЕРЕДКІВ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ

Проведено мікробіологічне дослідження матеріалу з флегмон і абсцесів. Досліджено якісні та кількісні показники виділених мікроорганізмів. Виявлено, що вони характеризувалися низькою біохімічною активністю. Молочнокислі бактерії проявили високі антагоністичні властивості проти умовно-патогенних представників анаеробної мікробіоти.

Ключові слова: *мікроорганізм, флегмони, антагоністичні властивості.*

«Мало відомі та недостатньо вивчені глибокі флегмони обличчя. Патологія їх дуже складна і надзвичайно цікава, а ознайомлення з нею вкрай необхідне в практичному відношенні, оскільки флегмони обличчя представляють значну небезпеку для життя і можуть бути вилікувані лише при планомірному та анатомічно правильному способі дій». Ці слова видатного вітчизняного вченого В.Ф. Войно–Ясенецького (1934 р.), які були написані більш ніж 75 років тому, є актуальними і в наш час. Вони, безперечно, є вказівкою для кожного, хто береться за дослідження флегмон щелепно-лицьової ділянки [1, 2]. В структурі гострих запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки ця патологія зустрічається майже у 60 % усіх хворих, що знаходяться на лікуванні в стаціонарі [2–8].

Поряд зі сприятливим перебігом гнійно-запальних процесів останніми роками часто спостерігається прогресування та генералізація гнійної інфекції [2, 3, 6, 7, 9]. Часто діагностують клінічно атипові захворювання з в'ялим перебігом і стертою клінікою, які схильні до поширення і хронізації. Це робить важкою ранню діагностику, призводить до пізньої госпіталізації, призначення неадекватного лікування. На тлі стертих різновидів захворювань виникають такі вкрай загрозливі ускладнення, як менінгіт, менінгоенцефаліт, медіастеніт, сепсис, тромбофлебіт тощо [2, 9,10].

Водночас поширюється масове та майже безконтрольне застосування антибактеріальних і протизапальних засобів, що веде до порушення природної біологічної рівноваги в мікробних асоціаціях, виходу на перший план умовно-патогенної, у тому числі анаеробної, мікрофлори [11–13]. Автори пов'язують цю поширеність інфекції з появою великої кількості антибіотико-резистентних форм бактерій, зниженням резистентності організму, а також істотними змінами складу збудників гострих запальних процесів (ГЗП) [14–18].

Запальні процеси не тільки посилюють стан мікробних популяцій, а також викликають внутрішньовидові зміни. Дані літератури вказують на роль анаеробно-аеробних мікробних асоціацій у 100 % випадків. Серед них найчастіше вилучають факультативні (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, представників сімейства *Enterobacteriaceae* та ін.) і облігатні анаеробні мікроорганізми (*Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.* та ін.) [5, 7, 13]. Зростає роль представників облігатної неспороутворюючої анаеробної мікрофлори – основних збудників гнійних і гнійно-некротичних запальних процесів м'яких тканин, які виявляють високу вірулентність і агресивність до тканин.

Однак на сьогоднішній день недостатньо інформації про пенетрантність і популяційний рівень штамів мікроорганізмів, виділених при запальних процесах м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки, і дані різних авторів суперечливі. Однією з причин цього вважають складність виділення анаеробів через відсутність спеціального обладнання.

Метою даної роботи було вивчення мікробного складу збудників гнійно-запальних процесів, їх якісних і кількісних характеристик.

Матеріал і методи. Було обстежено 60 хворих, середній вік яких складав (40±2) років з діагнозом абсцес або флегмона щелепно-лицьової ділянки, що знаходились на стаціонарному лікуванні в щелепно-лицьовому відділенні Харківської обласної клінічної лікарні. Об'єктом мікробіологічного дослідження був матеріал, зібраний під час операцій, – гній із осередка запалення. Матеріал доставляли до бактеріологічної лабораторії одразу (не більше ніж через 1 годину). Мікробіологічні проби збирали одноразово за допомогою стерильних тампонів з середовищем транспортування (пробірки з транспортним середовищем Amies, фірма-виробник Aptaca (Італія).

При проведенні дослідження були застосовані сучасні мікробіологічні методи. Засівання матеріалів проводили загальноприйнятими методами [19]. Первинні посіви робили на поживні (м'ясо-пептонний агар, 5%-вий кров'яний агар, цукровий бульйон) і відповідні для кожного виду мікроорганізмів щільні та напіврідкі елективні та диференціально-діагностичні (жовтково-сольовий агар, «шоколадний» агар, Ендо, Каліні, Сабуро, Вільсона–Блера, Кітта–Тароцці, збагачений тіогліколевий агар з налідиксовою кислотою, канаміцином та жовчю і з діамантовим зеленим) середовища. Використовували поживні середовища виробництва «Государственный научный центр прикладной микробиологии, отделение «Питательные среды» МЗ РФ (м. Оболенськ, Московської обл.)» і набори та окремі тести виробництва PLIVA Lachema a.s. (Чехія). Контроль якості поживних середовищ проводили за рекомендаціями фірм-виробників, виданих у сертифікатах до продукції, і також за Інформаційним листом «Бактеріологічний контроль поживних середовищ» [20].

Визначення кількості життєздатних мікроорганізмів проводили шляхом підрахунку колонієутворюючих одиниць (КУО) у відповідній кількості посівного матеріалу; ідентифікацію виділених культур бактерій – за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями згідно з рекомендаціями «Определитель бактерий Берджи» (1997), «Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий» (1999); ідентифікацію кандид – згідно з рекомендаціями «Определитель патогенных и условно-патогенных грибов» (2001) [19]. Антагоністичну активність лактобактерій і умовно-патогенних мікроорганізмів із флегмон досліджували методом перпендикулярних штрихів [21].

Отриманий цифровий матеріал обробили статистично [15].

Результати та їх обговорення. При мікробіологічному дослідженні у 6 хворих (10 % від загальної кількості обстежених) будь-якої мікрофлори із матеріалу не виділили, у 15 хворих (25 %) виділені тільки факультативні анаеробні бактерії (стафілококи, стрептококи, ентеробактерії, гемофіли, ацинетобактерії тощо), у 21 (35 %) – облігатні анаеробні мікроорганізми, у 18 осіб (30 %) мікробний пейзаж був представлений асоціацією аеробних, факультативних та облігатних анаеробних мікроорганізмів.

Усього було виділено в чистій культурі і ідентифіковано 111 штамів, видова різноманітність представлена 16 видами культур мікроорганізмів.

Переважну кількість виділених мікроорганізмів склала кокова група аеробних і факультативно-анаеробних грампозитивних штамів: *Micrococcus spp.* (3 зразки), *Streptococcus spp.* (12), *Staphylococcus spp.* (15, із них 12 коагулонегативних і 3 коагулопозитивних), *Stomatococcus mucilaginosus* (5), та грамнегативних – непатогенні *Neisseria spp.* (9), найбільш властиві для біотопу ротової порожнини. Серед облігатних анаеробних мікроорганізмів більшість складали грампозитивні коки – *Peptostreptococcus spp.* (24), що дозволяє зробити висновок про більш значну роль облігатних анаеробних бактерій в розвитку ГЗП (таблиця).

Як видно із даних таблиці, кількість кокових форм значно перевищувала (в 1,7 раза) кокобацилярні і паличкоподібні форми мікроорганізмів. Причому серед аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів превалюють грампозитивні штами (38 проти 27), у той час як серед облігатних анаеробних бактерій вони виділяються з практично однаковою частотою (грампозитивних – 24, грамнегативних – 22).

Те, що представники умовно-патогенних мікроорганізмів, такі як *Micrococcus spp.*, коагулазопозитивні *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus spp.*, NO-1, *C. albicans*, *Fusobacterium spp.* і *Prevotella spp.*, виділя-

Характеристика виділених штамів мікроорганізмів

Мікроорганізми	Забарвлення по Граму, форма клітин (кількість штамів)	Вид мікроорганізмів	Пенетрантний рівень	Популяційний рівень, lg КУО/мл*
Аеробні та факультативно-анаеробні (65)	±к (3)	*Micrococcus spp.*	2,5	6,49±0,31
	±к (12)	*Streptococcus spp.*	12,5	4,53±0,12
	±к (12)	*Staphylococcus spp.* (коагулазонегативні)	12,5	2,75±0,15
	±к (3)	*Staphylococcus spp.* (коагулазопозитивні)	2,5	3,08±0,10
	±к (5)	*Stomatococcus mucilaginosus*	5,0	3,96±0,17
	-к (9)	*Neisseria spp.*	8,5	5,71±0,22
	-кб (6)	*Roseomonas gilardii*	7,0	6,78±0,16
	-кб (6)	*Acinetobacter spp.*	6,9	8,42±1,16
	-п (3)	*Haemophilus spp.*	3,5	3,27±0,08
	-п (3)	NO-1	3,5	8,06±0,14
	± (3)	Гриби роду *Candida*	3,4	6,08+0,11
Облігатні анаеробні (46)	±дк (24)	*Peptostreptococcus spp.*	24,0	3,51±0,13
	-кб (3)	*Prevotella spp.*	2,5	3,00±0,02
	-п (3)	*Fusobacterium spp.*	3,0	3,22±0,05
	-к (6)	*Veillonella spp.*	6,5	5,24±0,14
	-п (10)	*Porphyromonas gingivalis*	10,0	3,03±0,02

Примітка. ± – позитивнє забарвлення, - – негативне; п – палички, к – коки, кб – кокобацили, дк – диплококи; lg КУО/мл – кількісні показники мікроорганізмів в десятинному логарифмі; * $p \leq 0{,}05$.

лися рідше, можливо пояснити індивідуальними особливостями та ступенем важкості захворювання, коли з матеріалу хворих висівались асоціації мікроорганізмів з 4–5 видів бактерій.

Важко піддавались лікуванню хворі, у яких виділяли *Micrococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (коагулазопозитивні – *S. aureus*), *Haemophilus spp.*, NO-1, гриби роду *Candida* (*C. albicans*), *Fusobacterium spp.* і *Prevotella spp.*

Кількісний рівень мікроорганізмів також відрізнявся, і ці показники не співвідносилися з пенетрантністю. В найбільшій кількості висівалися *Acinetobacter spp.* – (8,42±1,16) КУО/мл. Усі інші види, за рідким виключенням, знаходилися в матеріалі в кількості, яка перевищувала допустимий рівень для умовно-патогенних мікроорганізмів, а саме 10^2 КУО/мл.

Лише коагулазонегативні *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus oralis* і ін., *Neisseria spp.* і *Peptostreptococcus spp.* були представниками резидентної мікрофлори.

При порівнянні результатів у групах хворих з абсцесами та флегмонами виявлений майже однаковий видовий склад, різниця була лише в кількості ізолятів, що висівалися. У хворих з флегмонами популяційний рівень мікроорганізмів був на порядок вищим, ніж в іншій групі. Дослідження якісних характеристик виділених мікроорганізмів показало, що вони проявляли біохімічну інертність: слабко виражений жовтий пігмент, не ферментували вуглеводи (*Micrococcus spp.*, коагулазонегативні *Staphylococcus spp.*); коагулазопозитивні *Staphylococcus spp.* не виявляли лецитиназної активності; *Streptococcus spp.* -–не гідролізували гіпурат, аргінін та ескулін, не створювали кислоти на середовищі з інуліном, рафінозою, рибозою, саліцином та сорбітолом; більшість *Neisseria spp.* були безпігментними, не створювали кислоти у манозі, лактозі, фруктозі та сахарозі; *Acinetobacter spp.* віднесені до асахаролітичних видів; *Haemophilus spp.* не виявляли декарбоксилазної та дигідролазної активності, не ферментували більшості вуглеводів.

Особливу увагу, як найбільш пігментоутворюючі штами, викликали *Roseomonas gilardii*, усі 6 штамів якої забарвлювались в яскравий трояндово-коричневий колір після трьох діб інкубування в термостаті при 37 °С.

Гемолітичну активність виявляли лише близько 10 % непатогенних стафілококів та нейсерій. Їх патогенний ефект при запальних процесах пояснюється виділенням ендотоксинів при руйнуванні мікробних тканин.

Було досліджено антагоністичну активність анаеробних бактерій до пробіотичних препаратів з лактобактеріями (Лактобактерин виробництва «Біолек», Харків). Згідно з отриманими результатами 80 % *Peptostreptococcus spp.*, 50 % *Porphyromonas gingivalis* і 50 % *Veillonella spp.* в присутності молочнокислих бактерій зупиняли свій ріст, що свідчило про бактеріостатичний ефект цього пробіотичного препарату.

Такі високі антагоністичні властивості молочнокислих бактерій проти умовно-патогенних представників анаеробної мікробіоти можуть бути використані в комплексному лікуванні всіх патологій щелепно-лицьової ділянки, особливо в умовах появи більшої кількості полірезистентних штамів мікроорганізмів.

Висновки

1. Дослідження показали, що найбільш властивою для біотопу ротової порожнини є кокова мікрофлора.

2. Більшість представників не виявляли біохімічної активності, але деякі штами мали гемолітичні і пігментоутворюючі властивості.

3. З метою підбору адекватного медикаментозного лікування хворих на гострі запальні процеси щелепно-лицьової ділянки необхідно проводити інтраопераційне бактеріологічне дослідження вмісту вогнища запалення.

4. Додавання до схеми комплексного лікування хворих на гострі запальні процеси щелепно-лицьової ділянки пробіотичних препаратів (пероральний прийом лактобактерій) дозволить підвищити якість лікування і прискорити процес одужання прооперованих пацієнтів.

Перспективи подальшого дослідження полягають у вивченні динаміки змін мікрофлори при гострих запальних процесах щелепно-лицьової ділянки на етапах її лікування.

Список літератури

1. Пат. 2189217 RU. Способ получения водного раствора антисептика для местного лечения абсцессов и флегмон / Торопова А. В., Торопов А. В., Торопов В. Н. – № 2001117135/14; заявл. 18.06.01; опубл. 20.09.02, Бюл. № 9, 2003.

2. *Морозова М. Н.* Оценка тяжести состояния пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области и прогнозирование их течения / М. Н. Морозова, В. А. Красников, В. Г. Выборный // Вісник стоматології. – 2009. – № 2. – С. 64–69.

3. *Никитин А. А.* Клинико–иммуномикробиологическая характеристика больных с флегмонами челюстно-лицевой области / А. А. Никитин, К. И. Савицкая, Н. В. Малыченко // Клин. стоматология. – 2004. – № 3. – С. 48–49.

4. Case report: brain and liver abscesses caused by oral infection with Streptococcus intermedius / K. W. Wagner, R. Schon, M. Schumacher [et al.] //Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 2006. – № 102 (4). – P. 21–23.

5. *Тимофеев А.А.* Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А. А. Тимофеев. – К., 2002. – 1022 с.

6. *Масна-Чала О. З.* Прогнозування та корекція клінічного перебігу флегмон щелепно-лицьової ділянки : автореф. дис. ... канд. мед. наук; 14.01.22 / О. З. Масна-Чала. – Львів, 2006. – 20 с.

7. Phlegmon of the face and neck / S. Pappalardo, L. Tanteri, D. Brutto [et al.] // Minerva Stomatol. – 2009. – № 58 (5). – P. 233–245.

8. *Silva G. L.* Periodontal abscess during supportive periodontal therapy: a review of the literature / G. L. Silva, R. V. Soares, E. G. Zenobio // J. Contemp. Dent. Pract. – 2008. – № 9 (6). – P. 82–91.

9. *Робустова Т. Г.* Хирургическая стоматология / Т. Г. Робустова. – М. : Медицина, 2003. – 504 с.

10. *Фомичев Е. В.* Диагностика и лечение атипично текущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, Т. Г. Робустова // Рос. стомат. журн. – 2003. – № 4. – С. 18–21.

11. *Mahanonda R.* Monocyte activation by Porphyromonas gingivalis LPS in aggressive with the use of whole-blood cultures / R. Mahanonda, N. Sa-Ard-Ian, O. Charatkulangkun // J. Dent. Res. – 2004. – № 83 (2). – P. 540–545.

12. Taxonomy, virulence and epidemiology of black-pigmented bacteroides species in relation to oral infections / P. Kastelein, T. J. M. van Steenbergen, A. J. van Winkelhoff [et al.] // Infection. – № 17 (3). – P. 194–196.

13. *Drucker D. B.* Role of anaerobic species in endodontic infection / D. B. Drucker, B. P.Gomes, J. D. Lilley // Clin. Infect. Dis. – 1997. – № 25(2). – P. 220–221.

14. Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections / M. Bresco-Salinas, N. Costa-Riu, L. Berini-Aytes [et al.] // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2006. – № 11. – P. 70–75.

15. Применение многомерного статистического анализа для интегральной оценки качества лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Н. Э. Петросян, Н. А. Неделько, Л. В. Горбов [и др.] // Стоматология. – 2004. – № 6. – С. 26–30.

16. Distribution of tetracycline resistance genes tet(M), tet(O), tet(L) and tet(K) in blood isolates of viridans group streptococci harbouring erm(B) and mef(A) genes. Susceptibility to quinupristin/dalfopristin and linezolid / I. Rodriguez-Avial, E. Culebras, J. J. Picazo [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2003. – № 21. – P. 536–541.

17. *Иванова М. А.* Ассоциированная резистентность к антибиотикам микроорганизмов, изолированных от больных одонтогенными флегмонами / М. А. Иванова // Biomed. and Biosoc. Anthropology. – 2008. – № 11. – P. 58–59.

18. *Биберман Я. М.* Изменение состава и свойств микрофлоры при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области / Я. М. Биберман, В. С. Стародубцев, Т. М. Литовкина // Стоматология. – 1991. – Т. 70, № 1. – С. 34–35.

19. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 № 535.

20. Інформаційний лист МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ». – К., 2000.

21. Количественная оценка антагонистической активности лактобацилл / Е. И. Ермоленко, В. А. Исаков, В. В. Тец [и др.] // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2004. – № 5. – С. 94–98.

В.И. Днестранский, И.И. Соколова, Г.М. Большакова

ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Проведено микробиологическое исследование материала из флегмон и абсцессов. Исследованы качественные и количественные показатели выделенных микроорганизмов. Обнаружено, что они проявляли в основном биохимическую инертность. Молочнокислые бактерии характеризовались высокими антагонистическими свойствами против условно-патогенных представителей анаэробной микрофлоры.

Ключевые слова: *микроорганизм, флегмоны, антагонистические свойства.*

V.I. Dnestranskiy, I.I. Sokolova, G.M. Bol'shakova

FEATURES OF MICROFLORA AT PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES OF MAXILLOFACIAL REGION

Microbiological research of material from phlegmons and abscesses is conducted. The qualitative and quantitative indexes of the isolated microorganisms are investigated. The biochemical sluggishness of this microorganisms is established. Lactobacillus were characterized high antagonism properties against the conditionally pathogenic representatives of anaerobic microbiota.

Key words: *microorganism, phlegmons, antagonistic properties.*

Поступила 19.07.11

УДК 616.432/.433-053.31-091.8

О.О. Ріга, І.В. Сорокіна

Харківський національний медичний університет

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АДЕНОГІПОФІЗУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ З НЕСПРИЯТЛИВИМИ НАСЛІДКАМИ

Наведені дані морфометричного та імунофлюоресцентного дослідження аденогіпофізу в новонароджених з летальним кінцем в залежності від рівня екскреції вільного кортизолу з сечею. Встановлено, що морфофункціональний стан аденогіпофізу має різний ступінь ремоделювання тканини, активно віддзеркалює направленість і виразність компенсаторно-адаптаційних процесів. Підтверджена регулююча роль аденогіпофізу в продукції кортизолу в новонароджених дітей.

Ключові слова: *новонароджені діти, аденогіпофіз, вільний кортизол.*

Прогнозування тяжкого перебігу раннього неонатального періоду та несприятливих наслідків залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Без точного знання характеру захворювання, що може призвести до смерті, неможливо достовірно передбачити перспективи здоров'я та визначити лікувально-профілактичні заходи щодо критичних станів, а відповідно вплинути на показники дитячої і особливо неонатальної захворюваності та смертності. Наукова література, присвячена морфології та фізіології гіпофізарно-наднирниковозалозної осі у новонароджених, відображає далеко не всі процеси, що відбуваються в організмі дитини. При цьому цілий перелік важливих питань стосовно будови, розвитку та функції гіпофізу залишається ще не до кінця вирішеним [1–4]. Крім того, накопичені наукові знання не дають уявлення про те, наскільки основні положення концепції загального адаптаційного синдрому Selye можна пристосувати до біології новонародженої дитини в ракурсі гіпофізарної регуляції дистресу [5]. Тому продовжуються пошуки вивчення морфофункціонального стану аденогіпофізу – структури гіпофізу, яка регулює роботу надниркових залоз і, відповідно, розвиток плоду, його життєдіяльність[1–4, 6–7].

Метою дослідження було удосконалити діагностику критичних станів у новонароджених.

Матеріал і методи. Досліджено морфофункціональний стан 40 аденогіпофізів у померлих новонароджених дітей різного гестаційного віку в неонатальному періоді життя, які були розділені на групи: 1-ша (контрольна) група включала 10 доношених мертвонароджених дітей в терміні гестації 37–40 тижнів, причиною смерті яких була гостра асфіксія під час пологів внаслідок гострого порушення матково-плацентарного кровообігу; 2-га група – 30 вказаних органів дітей гестаційним віком 28 тижнів (min 23, max 40) та масою тіла 1150 г (min 620, max 3600), що померли в неонатальному періоді. Термін між народженням і летальними кінцями у них склав 4 доби (min 1, max 21). Проспективне спостереження за новонародженими дозволило у 14 немовлят з летальними кінцями дослідити рівень вільного кортизолу в добовій сечі. Тому дані морфологічного дослідження 14 померлих новонароджених було поділено в залежності від рівня секреції вільного кортизолу з сечею: 2-А група – підвищена секреція кортизолу (4 спостереження), 2-Б група – нормальна секреція кортизолу (6 спостережень), 2-В група – зменшена секреція кортизолу (4 спостереження). Рівень вільного кортизолу в сечі у новонароджених дітей визначали імуноферментним методом за допомогою аналізатора Labline-90 (Австрія) з використанням комерційних тест-систем фірми DiaMetra (Італія). Мікротомні зрізи гіпофізів померлих новонароджених фарбували гематоксилін-еозином і за Маллорі [8]. Для світлооптичного вивчення мікропрепаратів використовували мікроскоп Olympus

BX-41 (Японія). Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 3–5 мкм імунофлюоресцентним методом за методикою Brosman (1979) [9]. Клітини, що містили адренокортикотропний гормон (АКТГ) в гіпофізі, диференціювали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) фірми AbD Serotec (США) до АКТГ за допомогою мікроскопа Axioskor 40 (Німеччина). Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Значущої відмінності (U-критерій Манна–Уітні) за масою тіла і гестаційним віком групи не мали. Так, медіаною маси тіла при народженні померлих дітей 2-А групи було значення 1575 г (min 1100, max 2060), 2-Б групи – 13450 г (min 800, max 3100), 2-В групи – 1405 г (min 710, max 3600) ($p_{2\text{-А},\ 2\text{-Б}}$ =1,00; $p_{2\text{-А},\ 2\text{-В}}$=1,00; $p_{2\text{-Б},\ 2\text{-В}}$ =0,56). Медіанами гестаційного віку були відповідно групам значення 32 тижня (min 27, max 35), 29 тижнів (min 25, max 34), 30 тижнів (min 23, max 40) ($p_{2\text{-А},\ 2\text{-Б}}$ = 0,33; $p_{2\text{-А},\ 2\text{-В}}$=0,88; $p_{2\text{-Б},\ 2\text{-В}}$ =0,83). Достовірно значущою була різниця в секреції вільного кортизолу в сечі у померлих новонароджених обстежуваних груп: 1417,00 нг/мл (min 588,71; max 3908,43), 473,25 нг/мл (min 367,37; max 545,36), 251,50 нг/мл (min 225,48; max 371,25) ($p_{2\text{-А},\ 2\text{-Б}}$=0,01; $p_{2\text{-А},\ 2\text{-В}}$=0,02; $p_{2\text{-Б},\ 2\text{-В}}$ =0,02).

Мікроскопічно у померлих новонароджених так само, як і в контрольній групі, зональність в локалізації різних видів адренокортикотропоцитів (АКТЦ) при фарбуванні тканини гіпофізів гематоксилін-еозіном не виявлялася. Ядра клітин були помірно базофільними, а цитоплазма слабо базофільною. При фарбуванні за Маллорі виявлялися всі три типи клітин аденогіпофізу [10, 11]. Популяція АКТЦ розташовувалася типово в задньоцентральній зоні аденогіпофізу. При фарбуванні оранжевим G за Маллорі ці клітини мали яркo оранжевий колір. Одержані морфометричні та імуногістохімічні дані аденогіпофізів новонароджених, які померли в неонатальному періоді життя, в залежності від рівня вільного кортизолу в сечі наведені в таблиці.

Виявлено, що екскреція кортизолу з сечею у померлих немовлят зменшується по мірі зменшення розмірів АКТЦ і оптичної щільності, а саме вмісту АКТГ. Варто зазначити, що у дітей з виснаженням продукції кортизолу відмічено значуще зменшення розмірів ядер АКТЦ у порівняні з померлими з високим вмістом кортизолу в сечі, що свідчить на користь клітинно-ядерного ремоделювання аденогіпофізу внутрішньоутробно, і останній морфометричний параметр був нижче, ніж у контролі, на 15 % ($p<0,05$). З урахуванням того, що матеріал основної групи мав варіацію за масою тіла і гестаційним віком, ми провели порівняння власних даних каріо- та цитометрії АКТЦ гіпофізів з даними [12] та одержали аналогічну різницю.

Для ілюстрації морфологічних і імуногістохімічних особливостей підвищеної функціональної напруги АКТЦ аденогіпофізу наводимо приклад.

Дитина З., дівчинка, гестаційний вік 40 тижнів. Маса тіла при народженні 3200 г, ріст 52 см. Мати – 24 роки, перша вагітність, перші пологи. Клінічний діагноз: асфіксія помірного ступеня. Набряк головного мозку. Судомний синдром. Патологоанатомічний діагноз: синдром масивної меконіальної аспірації. Фонове захворювання: порушення пуповинного кровообігу у зв’язку із тромбозом вен пуповини. Причина смерті: дихальна недостатність.

Мікроскопічно поверхня гіпофізу покрита тонкою сполучнотканинною капсулою з відходженням септ вглиб залози. АКТЦ розрізнялися між собою формами, розмірами та гістохімічними властивостями. Між АКТЦ розташовувалися розширені та наповнені кров’ю судини, стінки

Морфологічні дані аденогіпофізів груп спостережень (M±m)

Показник	Групи			
	1-ша	2-А	2-Б	2-В
Відносний об'єм АКТЦ, %	23,90±1,94	21,95±1,00	18,73±0,54	19,33±0,52
Діаметр АКТЦ, $\times10^{-6}$ м	7,68±0,12	7,58±0,26	6,47±0,21	6,33±0,05
Діаметр ядра АКТЦ, $\times10^{-6}$ м	4,32±0,12	4,21±0,23*#	3,58±0,20	3,67±0,13
Оптична щільність імунофлюоресценції АКТЦ, ум. од.	2,66±0,05	2,43±0,27	2,04±0,04	1,08±0,15

Примітка. Достовірна різниця за t-критерієм Стьюдента $p<0,05$: груп 2-А, 2-Б, 2-В з контролем; * між групами 2-А та 2-Б; # між групами 2-А та 2-В.

яких представлені базальною мембраною і ендотеліоцитами. Спостерігалася десквамація ендотеліоцитів, десквамовані клітини виявлялися в просвіті судин. При фарбуванні за Маллорі, а саме оранжевим G, АКТЦ, що були розташовані в задньоцентральній зоні аденогіпофізу, мали ярко оранжевий колір (рис. 1).

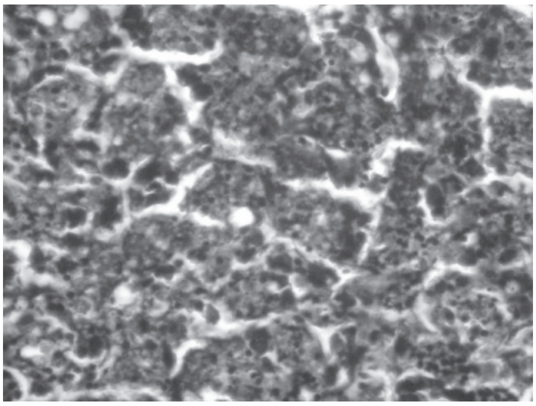


Рис. 1. Аденогіпофіз новонародженої З. Велика кількість адренокортикотропоцитів. Фарбування за Маллорі, × 200

АКТЦ містилися у вигляді симпластів. Поряд з дрібними клітинами діаметром $(7,0–9,0)\cdot 10^{-6}$ спостерігалися численні клітини великого діаметра – $(10,0–12,0)\cdot 10^{-6}$ м, середній діаметр – $(8,12\pm 0,22)\cdot 10^{-6}$ м, діаметр ядра – $(4,68\pm 0,32)\cdot 10^{-6}$ м. Відносний об'єм АКТЦ в аденогіпофізах, що були оброблені МКА, – $(24,0\pm 1,5)$ %. Оптична щільність була найвищою серед усіх спостережень – $(2,98\pm 0,08)$ ум. од. (рис. 2).

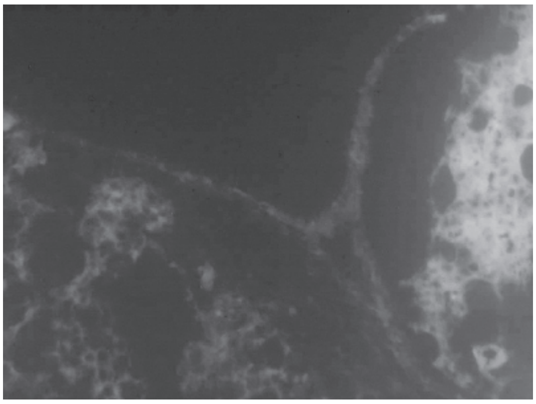


Рис. 2. Аденогіпофіз новонародженої З. Переважно ярке світіння адренокортикотропоцитів, що оброблені моноклональними антитілами до адренокортикотропного гормону. Імунофлюоресцентний метод, × 200

Дане спостереження свідчить про те, що доношена дитина мала нормальний внутрішньоутробний розвиток і лише катастрофа під час пологів (гостре порушення повинного кровообігу в інтранатальному періоді) призвела до гострої гіпоксії та реалізації гіпофізарної відповіді на гостру стресову ситуацію у вигляді накопичення АКТГ в АКТЦ при відносному збільшенні їх розмірів.

Прикладом виснажування АКТГ-продукції адренокортикотропоцитами в передчасно народженої дитини може служити наступне спостереження.

Дитина С., хлопчик, постконцептуальний вік 23 тижня, маса тіла 710 г, ріст 31 см. Мати – 30 років, друга вагітність, перші пологи. Попередня вагітність – медичний аборт. Передчасне вилиття навколоплідної рідини. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині – 1 бал, на 5-й – 2 бали. Клінічний діагноз: асфіксія тяжкого ступеня. Респіраторний дистрес-синдром новонароджених. Внутрішньошлуночковий крововилив 3-го ступеня. Патологоанатомічний діагноз: крововилив у шлуночки мозку. Двобічна пневмонія. Фон: стан після перенесеної гіпоксії. Причина смерті: порушення мозкового кровообігу. Плацента: дефекти дольок.

Зональність типів АКТЦ аденогіпофізу виявлялася при фарбуванні за Маллорі з типовим розташуванням останніх в задньоцентральній зоні залози. Переважали дрібні клітини розміром $(6,0–8,0)\cdot 10^{-6}$ м, у той час як крупні клітини діаметром $(10,0–12,0)\cdot 10^{-6}$ м зустрічалися зрідка. Середній діаметр АКТЦ – $(6,11\pm 0,33)\cdot 10^{-6}$ м, діаметр ядра – $(3,23\pm 0,19)\cdot 10^{-6}$ м. Мала місце вакуолізація цитоплазми з ознаками цитолізу і резорбції клітин. Відносний об'єм АКТЦ в аденогіпофізі склав $(18,5\pm 0,4)$ %. Оптична щільність інтенсивності свічення АКТГ в АТКЦ – $(1,68\pm 0,05)$ ум. од. (рис. 3 і 4).

Отже, в аденогіпофізі глибоко недоношеної дитини виявлені ознаки морфофунк-

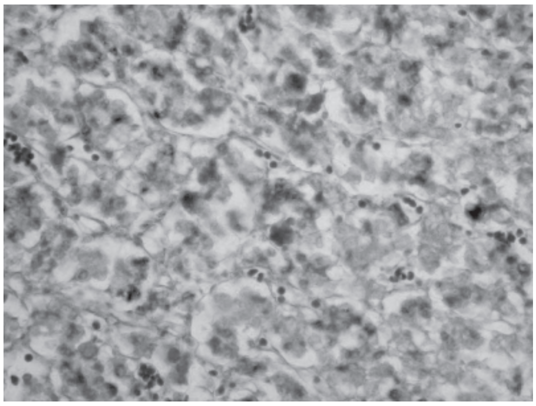


Рис. 3. Аденогіпофіз новонародженої С. Адренокортикотропоцити нечисленні. Фарбування за Маллорі, × 200

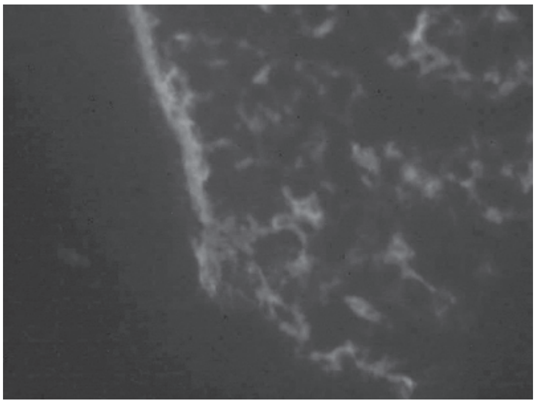


Рис. 4. Аденогіпофіз новонародженої С. Слабке світіння адренокортикотропоцитів, які оброблені МКА до адренокортикотропного гормону Імунофлюоресцентний метод, × 200

ціональної незрілості АКТЦ, про що свідчить недостатній розвиток клітин (зменшення відносного об'єму АКТЦ і розміру клітин) з виснажуванням продукції АКТГ цими клітинами. Дані зміни можна розцінити як результат тривалого дистресу плоду під час внутрішньоутробного існування.

З метою визначення ступеня інтеграції морфофункціональних структур аденогіпофізу у немовлят з несприятливим наслідком проведений інтеркореляційний аналіз (за Спірманом). Статистично значущі кореляційні зв'язки ($p<0,05$) представлені на рис. 5.

Оцінка морфофункціонального стану аденогіпофізу у новонароджених показала дуже високий кореляційний зв'язок між діаметром ядра АКТЦ і його відносним об'ємом ($r=0,79$), діаметром АКТЦ і діаметром його ядра ($r=0,91$), діаметром АКТЦ і його оптичною щільністю ($r=0,74$). Діаметр ядра АКТЦ корелював з оптичною щільністю на рівні $r=0,78$. Лише відносний об'єм АКТЦ, окрім тісної кореляції з оптичною щільностю ($r=0,73$), мав тісний зв'язок з

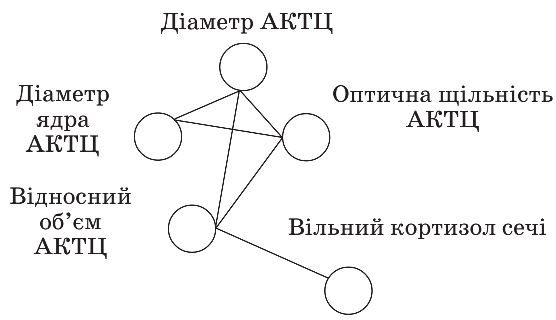


Рис. 5. Кореляційна структура вільного кортизолу сечі і даних морфометрії та імуногістохімії аденогіпофізу у новонароджених з несприятливими наслідками неонатального періоду

рівнем екскреції вільного кортизолу з сечею ($r=0,81$).

Висновки

1. Кількісні морфометричні показники та дані функціональної активності клітин аденогіпофізу у новонароджених дозволяють виявити структурні зміни аденогіпофізу під час різних стадій відповіді на стрес (стадія спокою, стадія напруги, стадія виснаження), адекватно відображаючи направленість і вираженість стану компенсаторно-адаптаційних процесів.

2. Несприятливі антенатальні чинники призводять до структурного ремоделювання тканини аденогіпофізу у новонароджених з несприятливим перебігом неонатального періоду.

3. Відмічена гіпофізарна регуляція стресу в неонатальному періоді життя новонароджених незалежно від гестаційного віку на основі прямого тісного кореляційного зв'язку секреції вільного кортизолу з сечею та відносного об'єму адренокортикотропоциту.

Перспективами подальших досліджень буде вивчення морфофункціонального стану гіпофізарно-надниркової системи у новонароджених.

Список літератури

1. *Mesiano S.* Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex / S. Mesiano, R. B. Jaffe // Endocrine Reviews. – 1997. – Vol. 18 (3). –P. 378–403.

2. *Ishimoto H.* Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit / H. Ishimoto, R. B. Jaffe // Endocrine Reviews. – 2011. – № 32. – P. 317–355.

3. *Tegethoff M.* Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn, and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: A Systematic Review / M. Tegethoff, C. Pryce, G. Meinlschmidt // Endocrine Reviews. – 2009. – Vol. 30 (7) – P. 753–789.

4. *King P.* The signaling regulates adrenocortical development and identifies progenitors of steroidogenic lineages / P. King, A. Paul, E. Laufer // PNAS. – 2009. – Vol. 106 (50). – P. 21185–21190.

5. *Потапова И. Н.* Патоморфология желез внутренней секреции в детском возрасте / И. Н. Потапова. – М. : Медицина, 1971. – 144 с.

6. The periphery of the human fetal adrenal gland is a site of angiogenesis: Zonal differential expression and regulation of angiogenic factors / H. Ishimoto, K. Minegishi, T. Higuchi [et al.] // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2008. – Vol. 93 (6). – P. 2402–2408.

7. Effect of dose on response to adrenocorticotropin in extremely low birth weight infants / K. Watterberg, M. Shaffer, J. Garland [et al.] // J. Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol. 90 (12). – P. 6380–6385.

8. *Сорочинников А. Г.* Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.

9. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену в біологічних тканинах / Г. І. Губіна-Вакулик, І. В. Сорокіна, В. Д. Марковський [та ін.] // Патент на корисну модель № 46489 G01N 33/00, 25.12.2009. Бюл. № 4.

10. *Автандилов Г. Г.* Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.

11. *Алешин Б. В.* Гистофизиология заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы / Б. В. Алешин. – М. : Медицина, 1971. – 300 с.

12. *Кихтенко Е. В.* Морфофункциональная характеристика гипофизарно-надпочечниковой системы плодов и новорожденных, выношенных в условиях хронической внтуриутробной гипоксии / Е. В. Кихтенко, А. В. Андреев // Вісник морфології. – 2009. – № 15 (1). – С. 21–24.

Е.А. Рига, И.В. Сорокина

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АДЕНОГИПОФИЗА У НОВОРОЖДЁННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ

Приведены данные морфометрического и иммунофлюоресцентного исследования аденогипофиза у новорождённых с летальными исходами в зависимости от уровня экскреции свободного кортизола с суточной мочой. Установлено, что морфофункциональное состояние аденогипофиза имеет различную степень ремоделирования ткани, активно отображая направленность и выраженность компенсаторно-адаптационных процессов. Подтверждена регулирующая роль аденогипофиза в продукции кортизола у новорождённых.

Ключевые слова: *новорождённые дети, аденогипофиз, свободный кортизол.*

O.O. Riga, I.V. Sorokina

MORPHOLOGIC AND FUNCTIONAL STATE OF ADENOHYPOPHYSIS IN NEWBORNS WITH POOR OUTCOMES

At the article there are morphological changes, and fluorescence immunoassay data of pituitary gland in newborns with lethal outcomes depending on free cortisol excretion in urine. The difference type of adenohypophysis remodelling was determined. There are direction and intensity of compensatory and adaptive processes. The regulative role of pituitary gland at cortisone production in neonates is corroborated.

Key words: *neonate, pituitary gland, free cortisone.*

Поступила 29.08.11

УДК 616.692-039.12-053.13-053.31-091.8:612.017]-02:618.3-008.6

С.Н. Потапов, Н.И. Горголь, Д.И. Галата

Харьковский национальный медицинский университет

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ КОМПОНЕНТОВ ГЕМАТОТЕСТИКУЛЯРНОГО БАРЬЕРА У ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Исследовано влияние преэклампсии на структурные особенности гематотестикулярного барьера у плодов и новорождённых. Обнаруженные изменения касаются уровня апоптоза и пролиферации клеток Сертоли, состояния базальных мембран семенных канальцев и уровня межклеточной адгезии в семенных железах. Степень выраженности изменений прямо пропорциональна степени тяжести преэклампсии.

Ключевые слова: *беременность, преэклампсия, семенная железа, гематотестикулярный барьер.*

Среди нарушений полового созревания юношей наиболее часто встречается задержка полового развития (0,4–9,8 % случаев) [1–3]. Эта патология имеет место у детей, рождённых от матерей с патологическим течением беременности, что в дальнейшем отрицательно сказывается на способности к зачатию [4–6]. Данный факт подтверждается статистическими данными о мужском бесплодии, которое составляет 30–40 % в структуре бесплодных браков [7, 8]. Некоторые формы мужского бесплодия связаны с нарушением функции гематотестикулярного барьера, который представляет собой сложный комплекс структур, включающих плотные соединения между миоидными клетками собственной оболочки семенных канальцев, специализированные соединения между клетками Сертоли, стенку капилляров и интерстициальную ткань. Гематотестикулярный барьер обеспечивает необходимую защиту развивающихся половых клеток от мутагенов, случайно циркулирующих в крови, и изоляцию клеток сперматогенного эпителия от центров иммунного ответа [9–11].

Поскольку репродуктивные проблемы являются важной составляющей демографических процессов, попытки их разрешения имеют высокую медицинскую и социальную значимость [12].

Материал и методы. Изучали плоды и новорождённых от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией (ПЭ) лёгкой (ПЭ1), средней (ПЭ2) и тяжёлой (ПЭ3) степени. Группу контроля составили плоды и новорождённые от матерей с физиологической беременностью. Согласно приведённому разделению материала в группы ПЭ1 и ПЭ2 вошло по 20 наблюдений, в группу ПЭ3 – 15, в контрольную группу – 20 наблюдений.

Причинами смерти плодов явилось острое нарушение маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения. Новорождённые погибали от ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы.

В нашем исследовании срезы толщиной 4–6 мкм наносили на специальные адгезивные предметные стёкла SuperFrost Plus, потом депарафинировали согласно принятым стандартам. Для восстановления антигенных свойств ткани после фиксации в формалине проводили тепловую индукцию эпитопного (антигенного) восстановления (HIER – Heat Induction of Epitope Retrieval). Использовали нагревание в цитратном буфере с pH=6,0 в автоклаве (8 мин при +121 °C) с симметричным расположением стёкол в кювете [13].

Как первичные использовали моноклональные антитела к CD34 – высокогликозилированный трансмембранный белок типа I (сиаломуцин), участвующий в межклеточной адгезии, маркёр эндотелия, предшественников лимфопоэза (клон QBEnd 10, Dako), Bax – маркёр апоптоза (клон 2D2, Lab Vision), Collagen IV – коллаген IV типа (клон CI 22, Dako), Ki-67 – маркёр пролиферации клеток, которые вошли в клеточный цикл (клон SP6, Lab Vision). Для каждого маркёра выполняли контрольные исследования с целью исключения ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Титр антител подбирали индивидуально для каждого маркёра с использованием в качестве растворителя специального раствора antibody diluent (Dako).

Следующий этап иммуногистохимического исследования проводили с использованием системы визуализации последнего поколения UltraVision LP (Lab Vision). Вторичные антитела, которые содержали большое количество молекул пероксидазы хрена, наносили на срезы и инкубировали во влажных камерах на протяжении 30 мин с промыванием в трис-буферном растворе между каждым этапом на протяжении 10 мин. Идентификацию реакции проводили благодаря нанесению хромогена DAB (Lab Vision) под контролем микроскопа на протяжении от 20 с до 3 мин, с проявлением в виде тёмно-коричневого окрашивания специфических структур в зависимости от маркёра (ядерная, цитоплазматическая, мембранная реакция).

Для дифференцирования структур тканей срезы дополнительно окрашивали гематоксилином Майера на протяжении 1–3 мин. Следующие затем дегидратацию и включение в бальзам осуществляли согласно распространённым методикам.

Оценка иммуногистохимических реакций базировалась на интенсивности окрашивания и разделении иммунопозитивных клеток соответственно рекомендациям авторов [14]. Шкала интенсивности окрашивания: (-) – нет экспрессии; (+) – слабая экспрессия; (++) – умеренная экспрессия; (+++) – интенсивное окрашивание.

Для количественной оценки процессов пролиферации и апоптоза определяли число апоптотически изменённых и пролиферирующих клетками Сертоли в 100 взятых подряд клетках соответствующей популяции с последующим определением апоптотически-пролиферативного индекса (АПИ). Для увеличения степени достоверности в каждой исследуемой группе подсчёты проводили в 30 ограниченных полях зрения ($1{,}2 \cdot 10^{-7}$ м^2).

Оценку полученных иммуногистохимических результатов и морфометрическое исследование проводили на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ, указанных в работе [14]. Цифровые данные обработали методами математической статистики с использованием вариационного анализа. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по таблице Стьюдента с соблюдением условия (n_1+n_2-2) [15]. При определении степени вероятности допускали точность $p<0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Полуколичественный анализ уровня апоптоза показал, что в контрольной группе отмечалась умеренно выраженная (++) экспрессия маркёра апоптоза Bax в единичных клетках Сертоли. Одновременно с этим определялась умеренная (++) и выраженная (+++) интенсивность интрануклеарной реакции с Ki-67 (маркёром пролиферации клеток, вошедших в клеточный цикл) в отдельных клетках Сертоли. Сравнительная количественная оценка процессов апоптоза и пролиферации показала, что в клетках Сертоли контрольной группы последние превалируют над процессами апоптоза, что подтверждается значением АПИ, который меньше 1 (таблица).

При изучении апоптоза в семенных железах группы ПЭ1, как и в контрольной группе, определялась умеренно выраженная (++) экспрессия маркёра апоптоза Bax в единичных клетках Сертоли. В то же время при исследовании процессов пролиферации в се-

Сравнительная количественная оценка процессов апоптоза и пролиферации в клетках Сертоли семенных желёз исследуемых групп

Группа	Bax, экз.	Ki-67, экз.	Bax/Ki-67
Контрольная	4,10±0,19	5,07±0,18	0,85±0,05
ПЭ1	6,30±0,19 $p_1<0{,}001$	8,23±0,30 $p_1<0{,}001$	0,80±0,04 $p_1>0{,}05$
ПЭ2	9,63±0,27 p_2, $p_3<0{,}001$	4,63±0,19 $p_2>0{,}05$ $p_3<0{,}001$	2,17±0,10 p_2, $p_3<0{,}001$
ПЭ3	18,33±0,30 p_4, p_5, $p_6<0{,}001$	3,3±0,17 p_4, p_5, $p_6<0{,}001$	6,06±0,36 p_4, p_5, $p_6<0{,}001$

Примечание. p_1 – достоверность разницы между контрольной группой (К) и группой ПЭ1; p_2 – между группами К и ПЭ2; p_3 – между группами ПЭ1 и ПЭ2; p_4 – между группами К и ПЭ3; p_5 – между группами ПЭ1 и ПЭ3; p_6 – между группами ПЭ2 и ПЭ3.

менных железах данной группы относительно контрольной группы отмечалось усиление экспрессии маркёра Ki-67 в клетках Сертоли в виде выраженного (+++) интрануклеарного окрашивания. Сравнительная количественная оценка процессов апоптоза и пролиферации показала, что последние в группе ПЭ1 превалируют над процессами апоптоза. Однако следует заметить, что уровень апоптоза достоверно увеличен относительно контрольной группы и наряду с этим отмечалось достоверное увеличение процессов пролиферации. Таким образом, АПИ достоверно не отличается от аналогичного показателя контрольной группы (таблица).

При изучении апоптоза в семенных железах группы ПЭ2 отмечался высокий уровень экспрессии (+++) маркёра апоптоза Bax в многочисленных клетках Сертоли. Одновременно с этим при исследовании процессов пролиферации в семенных железах данной группы отмечалось резкое снижение (+) уровня экспрессии маркёра Ki-67 в клетках Сертоли или полное отсутствие окрашивания (-) в случаях с выраженными дистрофическими изменениями в сперматогенном эпителии. В то же время отмечался высокий уровень (+++) экспрессии Ki-67 в клетках фибробластического ряда. Сравнительная количественная оценка процессов пролиферации и апоптоза показала, что последние в группе ПЭ2 превалируют над процессами пролиферации. В популяции клеток Сертоли было отмечено достоверное увеличение апоптотично изменённых клеток относительно контрольной группы и группы ПЭ1. АПИ был достоверно увеличен относительно названных групп.

Исследование апоптоза в семенных железах группы ПЭ3 выявило высокий уровень экспрессии (+++) маркёра апоптоза Bax в многочисленных клетках Сертоли. Как и в группе ПЭ2, отмечалось резкое снижение уровня экспрессии (+) маркёра Ki-67 в клетках Сертоли вплоть до полного отсутствия окрашивания (-), с наличием окрашивания (++) в ядрах фибробластов и миофибробластов. Количественная оценка процессов пролиферации и апоптоза показала, что последние превалируют над процессами пролиферации. В популяции клеток Сертоли было отмечено достоверное увеличение апоптотично изменённых клеток с одновременным уменьшением пролиферирующих относительно группы ПЭ2. АПИ в популяции клетками Сертоли был достоверно больше такового в группе ПЭ2 (таблица).

Итак, сравнительная количественная оценка процессов апоптоза и пролиферации в популяции клеток Сертоли показала, что в контрольной и ПЭ1 группах последние превалируют над процессами апоптоза. Совершенно противоположная картина наблюдалась в группах ПЭ2 и ПЭ3, где процессы апоптоза преобладали над процессами пролиферации, причём данный процесс был более выражен в группе ПЭ3.

При иммуногистохимическом исследовании с маркёром к Collagen IV в составе базальных мембран семенных канальцев контрольной группы идентифицировались коллагеновые волокна в виде тонких, однородных нитей без признаков фрагментации, очаговых утолщений и нечётких участков. Идентичная картина наблюдалась при исследовании базальных мембран семенных канальцев группы ПЭ1. Что касается базальных мембран семенных канальцев группы ПЭ2, то коллагеновые волокна были заметно истончены, местами размыты или не визуализировались. Особенно такие изменения были выражены в наблюдениях, где имела место тяжёлая гидропическая дистрофия сперматогенного эпителия. В группе ПЭ3 при проведении иммуногистохимического исследования отмечались резкое истончение, фрагментация и очаговая деструкция базальных мембран семенных канальцев, ещё более выраженные, чем в группе ПЭ2.

Нами был использован маркёр CD34, являющийся высокогликозилированным трансмембранным белком типа I (сиаломуцин), участвующим в межклеточной адгезии, а также маркёром эндотелия. Достаточное содержание данного белка обеспечивает нормальное функционирование гематотестикулярного барьера и препятствует иммунологическому распознаванию органа. При исследовании уровня экспрессии CD34 в контрольной группе установлено, что он был значительным (+++) в эндотелии сосудов, перитубулярных фибробластах и миофибробластах. Аналогичная картина наблюдалась при использовании маркёра CD34 в группе ПЭ1. Что касается групп ПЭ2 и ПЭ3, то при использовании маркёра CD34 отмечалось снижение уровня его экспрессии (++ и + соответственно) относительно предыдущих групп в виде очагового ослабления окрашивания в эндотелии сосудов, перитубулярных фибробластах и миофибробластах.

Таким образом, гематотестикулярный барьер семенных желез контрольной и ПЭ1 групп находится в состоянии физиологического функционирования благодаря нормальной структуре коллагена базальных мембран, достаточной межклеточной адгезии и нормальному функционированию клеток Сертоли, тогда как в группах ПЭ2 и ПЭ3 выявлено выраженное повреждение компонентов гематотестикулярного барьера семенных желёз за счёт ослабления процессов межклеточной адгезии в сочетании с поражением базальных мембран семенных канальцев и увеличением числа апоптотично изменённых клеток Сертоли. ПЭ средней и тяжёлой степени оказывают отрицательное влияние на морфофункциональное состояние гематотестикулярного барьера в виде увеличения его проницаемости. Это может привести к беспрепятственному переходу из крови в ткань семенных желёз чужеродных веществ, иммунных клеток и иммунных комплексов, что способно в значительной степени нарушить функционирование семенника, проявившись в будущем различными андрологическими нарушениями.

Список литературы

1. Нарушение полового развития / под ред. М. А. Жуковского. – М. : Медицина, 1989. – 271 с.
2. Задержка полового развития мальчиков / Е. И. Плехова, О. О. Хижняк, Л. П. Левчук [и др.] ; под ред. проф. Е. И. Плеховой. – М. : Знание, 2000. – 112 с.
3. *Коколина В. Ф.* Детская эндокринология : руководство для врачей / В. Ф. Коколина. – М. : Медицина, 2001. – 368 с.
4. *Дедов И. И.* Болезни органов эндокринной системы : руководство для врачей / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Е. И. Марова. – М. : Медицина, 2000. – 568 с.
5. Репродуктивная эндокринология : в 2-х т. – Т. 1 / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. под ред. акад. И. И. Дедова. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.
6. Ювенологія : практикум з підліткової медицині / за ред. Л. К. Пархоменко. – Харків : Факт, 2004. – 720 с.
7. *Мирский В. Е.* Детская и подростковая андрология / В. Е. Мирский, В. В. Михайличенко, В. В. Заезжалкин. – СПб. : Питер, 2003. – 224 с.
8. *Forti G.* Evaluation and treatment of the infertile couple / G. Forti, C. Krausz // J. Clin. Endocrin. and Metabol. – 1998. –Vol. 83, № 12. – P. 4177–4188.
9. *Райцина С. С.* Репродуктивная стратегия на уровне сперматогенеза / С. С. Райцина // Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих : сб. науч. тр. Крым. мед. ин-та. – Симферополь, 1983. – Т. 1. – С. 27–28.
10. *Котельников А. В.* Состояние защитной функции гистогематических барьеров гонад в постнатальном онтогенезе / А. В. Котельников // Проблемы репродукции. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 60–62.
11. Руководство по гистологии : в 2 т. – Т. I / под ред. Р. К. Данилова, В. Л. Быкова. – СПб. : СпецЛит, 2001. – 495 с.
12. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1995 году (статистические материалы Минздрава РФ). – М. : Медицина, 1996. – 235 с.
13. *Dabbs D. J.* Diagnostic immunohistochemistry / D. J. Dabbs. – Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
14. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2001. – 408 с.
15. *Сергиенко В. И.* Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : ГЭОТАР Медицина, 2000. – 256 с.

С.М. Потапов, Н.І. Горголь, Д.І. Галата

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДЕЯКИХ КОМПОНЕНТІВ ГЕМАТОТЕСТИКУЛЯРНОГО БАР'ЄРА У ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Досліджено вплив прееклампсії на структурні особливості гематотестикулярного бар'єра у плодів і новонароджених. Виявлені зміни стосуються ступеня апоптозу і проліферації клітин Сертолі, стану базальних мембран сім'яних канальців і рівня міжклітинної адгезії в сім'яних залозах. Ступінь виразності змін прямо пропорційна ступеню важкості прееклампсії.

Ключові слова: *вагітність, прееклампсія, сім'яна залоза, гематотестикулярний бар'єр.*

S.N. Potapov, N.I. Gorgol, D.I. Galata

IMMUNOHISTOCHEMICAL PECULIARITIES OF CERTAIN COMPONENTS OF BLOOD-TESTIS BARRIER IN FETUSES AND NEWBORNS FROM MOTHERS WITH PREECLAMPSIA

Preeclampsia influence on the structures of blood-testis barrier in fetuses and newborns was investigated. Changes in degree of apoptosis and proliferation in Sertoli cells, state of basal membranes of seminiferous tubules and level of intercellular adhesion were revealed. The degree of the changes was directly proportional to preeclampsia severity.

Key words: *pregnancy, preeclampsia, testis, blood-testis barrier.*

Поступила 06.06.11

УДК 612.143:611.2.013:576.08

Е.Л. Торянік, В.В. Гнатюк

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

МІКРОСКОПІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПЛОДІВ У ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Наведені результати дослідження організації респіраторного відділу легеневої тканини у плодів 20-го дня внутрішньоутробного розвитку вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією. Встановлено, що артеріальна гіпертензія призводить до уповільнення дозрівання та ультраструктурних порушень респіраторного відділу легеневої тканини.

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, вагітність, легенева тканина.*

Основними клінічними проявами плацентарної дисфункції є затримка внутрішньоутробного розвитку (гіпотрофія) плода (ЗВУР) і внутрішньоутробна гіпоксія. Плацентарна дисфункція, яка супроводжується ЗВУР плода, впливає на подальший розвиток дитини та становлення всіх функцій його організму, у тому числі легень [1, 2]. Фізіологічні процеси становлення функції зовнішнього дихання у постнатальному періоді значною мірою залежать від зрілості легеневої тканини, а саме від диференціювання легеневого епітелію [1–6].

Метою даної роботи було дослідження процесу дозрівання легень у плодів вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на самицях щурів масою 200–220 г двох груп (по 10 тварин у кожній): 1-ша – нелінійні вагітні самиці щурів, які знаходились у віварії НФаУ (контроль), 2-га – вагітні SHR-самиці щурів, яких отримували з розплідника лабораторних тварин «Біомодельсервіс» (м. Київ). У період акліматизації після доставки з розплідника (2 тижні) і впродовж експерименту щури знаходились у віварії при температурі 20–25 °С, вологості повітря не більше 50 %, природному світловому режимі «день – ніч», у стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні. Усі втручання та знеживлення тварин проводили згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Матеріал обробляли за стандартними гістологічними методиками [7, 8]: збезводнювали у спиртах висхідної концентрації, заливали целоїдин-парафіном, зрізи товщиною 5–7 мкм контрастували цитратом свинцю та уранілацетатом.

Для електронної мікроскопії після видалення легень у плодів подрібнені частки легеневої тканини фіксували у 2,5%-вому забуференому розчині глютаральдегіду, дофіксовували в 1%-вому забуференому розчині чотирьохоксиосмію. Тканину легень включали в суміш епоксидних смол (епонаральдит) за загальноприйнятими методиками [7, 8]. З отриманих блоків на ультрамікротомі УМТП-3М виготовляли ультратонкі зрізи, монтували їх на електролітичні сіточки та після контрастування цитратом свинцю та уранілацетатом вивчали під електронним мікроскопом ЕМВ-100 БР при прискореному напруженні 75 кВ.

Отримані дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента [9, 10].

Результати та їх обговорення. На мікропрепаратах легень вагітних самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності (контроль) виявлено наявність респіраторного відділу легеневої тканини. Вона не мала характерної гістоархітектоніки альвеолярної порожнини, ходів і мішечків. Добре розправленими були бронхи, бронхіоли, альвеолярні ходи. Значно меншим було розкриття альвеол. Розправлені альвеоли – відносно великі, нечисленні, мали чіткі межі, овальну або багатокутову форму. Основна маса альвеол була або частково розправлена (дуже дрібні округлі альвеоли), або не розправлена зовсім (у вигляді вузьких щілин), межі їх виглядали розмитими. У розправлених альвеолах чітко видно альвеолоцити, які наче виступають у просвіт альвеол. Усі клітини мали овально-округлу форму, і диференціювання їх на альвеолоцити I і II типу на світлооптичному рівні неможливе. Внаслідок неповного розкриття більшості альвеол визначалися численні ділянки дистелектазів. Міжальвеолярні перетинки проглядались не скрізь чітко, часто вони візуально потовщені. Дрібні судини легеневої артерії розкриті, капілярна сітка проглядалась не скрізь. Подібна мікроскопічна картина відображає стан легень ще відносно не зовсім зрілого типу.

У самиць щурів з артеріальною гіпертензією на 20-й день внутрішньоутробного розвитку візуально було менше розкритих, достатньо крупних альвеол і альвеолярних ходів, ніж у плодів з приплодів контрольних самиць щурів. Практично усі альвеолоцити, які в них розрізнялися, виглядали дещо дрібнішими, ніж у вагітних самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності, мали округлу форму; поля дистелектазів були ширше. Більшість міжальвеолярних перетинок не розрізнялись. Бронхи й бронхіоли добре розкриті. Часто візуалізуються або тільки проглядаються дуже повнокровні розширені капіляри з престатичним станом еритроцитів. Описана мікроскопічна картина відображала більш незрілий характер легеневої паренхіми порівняно з контролем.

Для порівняльної оцінки ступеня зрілості легеневої паренхіми плодів самиць щурів на зрізах стандартної площини окуляр-мікрометричної сітки (окуляр 7, об'єктив 40) підраховували кількість відносно розкритих альвеол. У самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності вона складала $18,2 \pm 1,46$; у вагітних самиць щурів з артеріальною гіпертензією – $16,0 \pm 1,13$ ($p>0,05$).

Дослідження ультраструктури легень показали, що у плодів 20-го дня внутрішньоутробного розвитку з приплодів вагітних самиць щурів 1-ї групи альвеоли в більшості були розкриті не повністю, вистилалися шаром альвеолоцитів II типу (альвеолоцити I типу не виявлені), які мають кубічну форму і виступають у просвіт альвеоли. Ядра альвеолоцитів мають різну форму та розміри. Ядерний хроматин знаходиться переважно в деконденсованому стані, його гранули дифузно розподілені по матриксу ядра. На окремих ділянках ядерної мембрани зустрічаються грудки конденсованого хроматину. Ядерна мембрана більшості альвеолоцитів чітко контурується і має високу електронну щільність. Перинуклеарні простори зберігають постійну ширину впродовж усієї площини зрізу ядра. В ядрах було 1–2 компактних осміофільних ядерця. Поряд з цим частина альвеолоцитів містила ядра з великою кількістю глибоких і мілких інвагінацій ядерної мембрани. В цих ядрах значна частина хроматину знаходилась у конденсованому стані (рис. 1) і у вигляді грудок локалізувалась уздовж ядерної мембрани. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум розвинутий слабо і представлений у вигляді сплощених цистерн, на мембранах яких виявляються численні рибосоми. Альвеолоцити легень плодів самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності містили численні рибосоми і полісоми, які вільно лежали в цитоплазмі. Вони локалізувались переважно у перинуклеарному відділі цитоплазми у вигляді поширених полів. В останніх часто були розташовані осміофільні пластинчасті тільця. В їх складі знаходились осміофільний пластинчастий матеріал і електронно-прозора субстанція (рис. 1). Нечисленні мітохондрії мали паличкоподібну форму, були варіабельними за розмірами і містили дрібногранулярний матрикс середньої електронної щільності. У матриксі мітохондрій були присутні в невеликій кількості паралельно орієнтовані кісти. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі розвинутий слабко і представлений у вигляді окре-

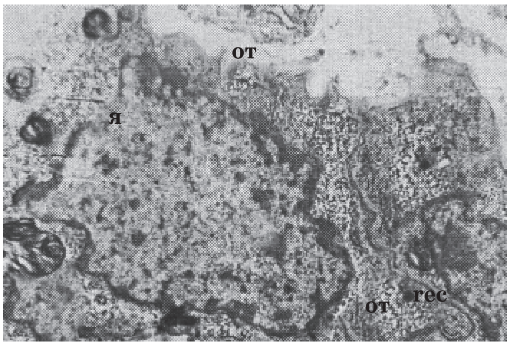


Рис. 1. Ультраструктура клітин респіраторного відділу легень плода 20-го дня внутрішньоутробного розвитку з приплоду вагітної самиці щура з фізіологічним перебігом вагітності (от – осміофільні пластинчасті тільця; я – ядро; гес – гранулярна ендоплазматична сітка). Забарвлення: цитрат свинцю і уранілацетат, × 30 000

мих гладких мембран, які лежать у цитоплазмі та оточені електронно-прозорими вакуолями. В ділянці його локалізації іноді були присутні дрібні включення ліпідів. У цитоплазмі окремих альвеолоцитів знаходились скупчення осміофільних пластинчастих тілець, які мали різну електронну щільність. Цитоплазматична мембрана альвеолоцитів, яка була направлена у просвіт альвеоли, утворює велику кількість виростів у вигляді мікроворсинок. У просвіті альвеоли часто виявляються безструктурні, аморфні маси різної електронної щільності та пластинчасті утворення, які подібні до осміофільних пластинчастих тілець. Найбільша кількість альвеолоцитів вміщала в цитоплазмі дрібні включення ліпідів.

Отже, на 20-й день внутрішньоутробного розвитку субмікроскопічна організація респіраторного відділу легеневої тканини плодів з приплодів самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності характеризується, з одного боку, ще не зовсім зрілим характером. У ній відсутні альвеолоцити I типу, в альвеолоцитах II типу слабко розвинуті гранулярний ендоплазматичний ретикулум і пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі, мітохондрії нечисленні. З другого боку – альвеолоцити вже достатньо функціонально активні. В їх цитоплазмі присутні численні рибосоми і полісоми, а також велика кількість осміофільних пластинчастих тілець, що свідчить про активний синтез сурфактанта. Це підтверджується і наявністю в ядрах деконденсованого хроматину, більшої кількості виростів цитоплазматичної мембрани, яка була направлена в просвіт альвеоли.

В ультраструктурі респіраторного відділу легеневої тканини плодів 20-го дня внутрішньоутробного розвитку з приплодів самиць щурів з артеріальною гіпертензією, порівняно з плодами аналогічного періоду розвитку з групи контрольної патології, спостерігалася виражена активація внутрішньоклітинних метаболічних процесів. Ядра альвеолоцитів мали округлу форму. Ядерна мембрана чітка, без інвагінацій. Перинуклеарні простори були не розширені і зберігали постійну ширину уздовж усього зрізу ядра. У матриксі містились дифузно розподілені гранули неконденсованого хроматину. Невелика кількість грудок конденсованого хроматину розташовувалась переважно уздовж ядерної мембрани. Окремі грудки хроматину спостерігалися і в інших відділах матриксу. Значна кількість ядер містила 1–2 ядерця. В цитоплазмі альвеолоцитів у великій кількості спостерігалися осміофільні пластинчасті тільця, які містять пластинчастий компонент і електронно-прозору субстанцію.

Слід відмітити, що в цитоплазмі містилися численні рибосоми і полісоми (рис. 2). Мітохондрії мали різну форму і розміри, частково ушкоджені (рис. 3), дрібногранулярний матрикс середньої електронної щільності, містили достатньо велику кількість кіст. Безпосередньо біля мітохондрій були розташовані орієнтовані мембрани ендоплазматичного ретикулума, цистерни якого сплощені і електронно-прозорі. Осередки деструкції мембран не виявилися. Цитоплазматична мембрана, що направлена у просвіт альвеоли, утворювала вирости у вигляді мікроворсинок. Іноді на її поверхні виявлявся сурфактант.

Таким чином, отримані дані свідчать, що в епітеліальних клітинах респіраторного відділу легень плодів самиць щурів

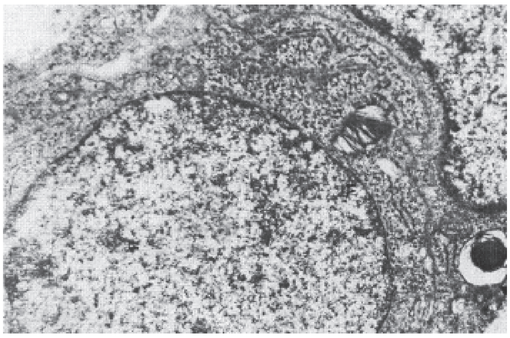


Рис. 2. Ультраструктура клітин респіраторного відділу легень плода 20-го дня внутрішньоутробного розвитку з приплоду вагітної самиці щура з артеріальною гіпертензією (неконденсований хроматин у ядрі, вільні рибосоми та полісоми). Забарвлення: цитрат свинцю, × 30 000

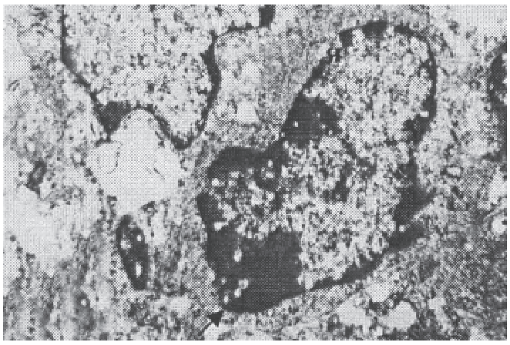


Рис. 3. Ультраструктура клітин респіраторного відділу легень плода 20-го дня внутрішньоутробного розвитку з приплоду вагітної самиці щура з артеріальною гіпертензією (неконденсований хроматин, часткове пошкодження мембан мітохондрій). Забарвлення: цитрат свинцю та уранілацетат, × 30 000

з артеріальною гіпертензією на 20-й день внутрішньоутробного розвитку відбувалася, як і в групі контролю, активація регенераторно-синтетичних внутрішньоклітинних процесів. Структурним підтвердженням цього була відсутність вогнищевої деструкції внутрішньоклітинних мембран і органел, гіперплазія мембран ендоплазматичної сітки, збільшення числа вільних рибосом і полісом, а також різке збільшення осміофільних пластинчастих тілець, які містять сурфактант. Підвищення функціональної активності легень опосередковано підтверджується і збільшенням поверхні альвеолоцитів завдяки утворенню великої кількості мікроворсинок, які виступали у просвіт альвеоли. Ультраструктура альвеолоцитів легень у цій групі практично не мала суттєвих відмінностей від ультраструктури контрольних тварин.

Висновки

1. У плодів самиць щурів з фізіологічним перебігом вагітності респіраторний відділ легеневої тканини, незважаючи на ще не зовсім повну зрілість, характеризується вже достатньо функціонально активними альвеолоцитами II типу.

2. Артеріальна гіпертензія у період активного органогенезу призводить до уповільнення дозрівання і незначного ультраструктурного порушення респіраторного відділу легеневої тканини плодів 20-го дня внутрішньоутробного розвитку.

Список літератури

1. Актуальные вопросы невынашивания беременности : сборник клинических лекций / Ю. Э. Доброхотова. Э. М. Джлбава, А. В. Степанян [и др.]; под. ред. Ю. Э. Доброхотовой. – М. : Медицина, 2007. – 96 с.

2. *Зайченко А. В.* Влияние глюкозамина гидрохлорида на ультраструктурную организацию респираторного отдела легких плодов крыс, подвергшихся воздействию тетрахлорметана / А. В. Зайченко, В. П. Невзоров // Харк. хірург. школа. – 2008. – № 30. – С. 54–60.

3. Влияние мембранодеструктивных процессов на состояние плода при внутриутробном инфицировании на фоне хронических неспецифических заболеваний легких и позднего токсикоза / А. Г. Максина, Н. П. Минделян, Т. Г. Тареева [и др.] // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. – 2000. – № 1. – С. 34–37.

4. *Подольский В. В.* Невиношування вагітності. Роздуми про вирішення проблеми / В. В. Подольский, С. П. Писарева, І. І. Воробйова // Здоровье женщины. – 2009. – № 2 (38). – С. 97–102.

5. *Шехтман М. М.* Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных / М. М. Шехтман. – М. : Триада-Х, 2002. – 232 с.

6. Enchanced chondrogenic differentiation of murine embryonic cells in hydrogels with glucosamine / N. S. Hwang, S. Varghese, P. Theprung-Sirikul [et al.] // Biomaterials and Stem Cells. – 2006. – Vol. 27. – P. 6015–6023.

7. *Меркулов Г. А.* Курс патолого-гистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Медицина, Ленингр. отд., 1969. – 424 с.

8. *Пирс Э.* Гистохимия (пер. с англ.) / Э. Пирс. – М. : Изд-во иностр. лит-ры, 1962. – 964 с.

9. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

10. *Хабриев Р. У.* Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармацевтических веществ / Р. У. Хабриев. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349–354.

Э.Л. Торяник, В.В. Гнатюк

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЁГКИХ ПЛОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Представлены результаты исследования организации респираторного отдела лёгочной ткани у плодов 20-го дня внутриутробного развития. Показано, что артериальная гипертензия приводит к замедлению созревания и ультраструктурным нарушениям в респираторном отделе лёгочной ткани.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, беременность, лёгочная ткань.*

E.L. Toryanik, V.V. Hnatiuk

MICROSCOPIC STUDIES OF FETAL LUNG PREGNANT FEMALE RATS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

An article contains the results of study the development of respiratory lung tissue in fetuses on the 20th day of intrauterine development. It was determined that hypertension leads to delay maturation and ultrastructural disorders in the respiratory department of the lung tissue.

Key words: *hypertension, pregnancy, lung tissue.*

Поступила 30.06.11

УДК 616.697-092.9-02:546.48'131

В.М. Лісовий, І.М. Антонян, Ю.Ю. Микулінський

Харківський національний медичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти
ТОВ «Вірола», м. Харків

ВПЛИВ РІЗНОЇ КІЛЬКОСТІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС САМЦІВ ЩУРІВ І СТАН ЇХ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ НА МОДЕЛІ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ

Виконано експеримент з використання різної кількості стовбурових клітин для лікування вторинного андрогенного дефіциту у самців щурів. Для моделювання патології використовувався $CdCl_2$ в дозі 150 мкг/100 г маси тварини. Протягом експерименту досліджували гормональний статус тварин і стан антиоксидантного захисту. Для лікування змодельованої патології стовбурові клітини використовували в кількостях 80 000, 100 000 та 200 000 в кожне яєчко. Встановлено, що використання стовбурових клітин в кількості 200 000 при введенні в обидва яєчка є доцільним для лікування вторинного андрогенного дефіциту.

Ключові слова: *стовбуроові клітини, гормональний статус, андрогенний дефіцит.*

Репродуктивне здоров'я є однією з важливіших складових демографічного стану нації. Останнім часом в багатьох країнах спостерігається зниження народжуваності. Однією з причин цього є безплідні шлюби, причому все частіше через чоловічу безплідність [1].

Чоловіча безплідність може бути обумовлена багатьма факторами, такими як вроджені вади розвитку, вплив шкідливих факторів, різні набуті захворювання, які безпосередньо впливають на функціонування статевих органів і ендокринної системи [2–5]. Вагому частку серед таких порушень складає андрогенний дефіцит, який характеризується недостатністю тестостерону [6, 7]. Як правило, лікування андрогенного дефіциту проводиться шляхом замісної терапії тестостерону. Але відомо, що таке лікування дуже часто супроводжується побічними ефектами, які роблять неможливим подальше лікування [8, 9]. Крім того, лікування потребує постійного вживання екзогенного гормону. Тому виникла потреба в пошуку альтернативних шляхів лікування андрогенного дефіциту. Причому необхідно, щоб таке лікування не викликало побічних ефектів, оскільки має застосовуватись і для терапії вікового дефіциту гормонів.

На сьогодні багато дослідників звертають увагу на можливості стовбурових клітин. Не є виключенням і лікування андрогенного дефіциту у чоловіків [10–12].

Метою даної роботи було дослідити на моделі андрогенного дефіциту, створеній у самців щурів, вплив введення різної кількості стовбурових клітин в яєчки на гормональний статус тварин і стан антиоксидантного захисту.

Матеріал і методи. Модель андрогенного дефіциту створювали за допомогою $CdCl_2$ на статевозрілих самцях щурів. Тварин розподілили на 5 груп: 1-ша – інтактна, тваринам 2-ї – 5-ї груп вводили токсин в концентрації 150 мкг/100 г маси тварини для моделювання експериментальної патології. Необхідна концентрація токсину була визначена раніше експериментальним шляхом. Тваринам 3-ї групи вводили культуру стовбурових клітин (КСК) у кількості 80 000 в кожне яєчко, 4-ї – у кількості 100 000, 5-ї групи – у кількості 200 000. КСК отримували згідно з методикою [13].

Ефективність терапії змодельованого захворювання оцінювали за такими показниками: тестостерон (Т), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), пролактин (ПРЛ), глобулінзв'язуючі статеві гормони (ГЗСГ), андрогенний індекс (АІ). АІ обчислювали за формулою АІ = (Т/ГЗСГ)100 %. Також протягом експерименту оцінювали стан антиоксидантного захисту за такими показниками, як аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартат-амінотрансфераза (АсАТ), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ). Усі показники оцінювали на 28-му добу експерименту.

Результати та їх обговорення. Отримані дані щодо впливу КСК на гормональний стан щурів наведені в таблиці.

Введення піддослідним тваринам стовбурових клітин у максимальній кількості 200 000 в кожне яєчко призвело до найбільш позитивних змін їх гормонального статусу в порівнянні з тваринами з ЕП: вміст тестостерону зріс на 55,1 %, вміст ФСГ знизився на 37,5 %, ЛГ – на 18,3 %, ПРЛ – на 231,8 %, ГЗСГ – на 137,4 %. АІ знизився на 97,2 %. Маса тварин збільшилась на 32,9 %.

Крім гормонального статусу, оцінювали стан антиоксидантного захисту тварин,

Вплив культури стовбурових клітин на показники гормонального стану щурів на моделі ураження $CdCl_2$

Показник	Групи щурів				
	1-ша (інтактна)	2-га (ЕП)	3-тя (80 000)	4-та (100 000)	5-та (200 000)
Маса, г	317,8±11,4	199,7±10,2*	279,4±11,0*#	284,9±9,0#	304,1±9,0#
Т, нмоль/л	23,4±2,0	9,7±0,7*	15,1±1,3*#	19,0±1,4#	22,6±1,6#
ФСГ, нг/мл	4,0±0,1	5,4±0,1*	4,3±0,1*#	4,0±0,1#	3,9±0,1#
ЛГ, нг/мл	6,0±0,1	7,1±0,1*	6,7±0,1*#	6,6±0,1*#	6,0±0,1#
ПРЛ, нг/мл	38,1±3,8	122,4±9,3*	76,6±6,9*#	49,3±4,7#	34,1±3,8#
ГЗСГ, нмоль/л	95,3±8,1	215,9±11,4*	173,0±9,1*#	136,1±10,7*#	85,0±7,9#
АІ, %	28,7±3,4	4,7±0,4*	8,9±0,7*#	15,0±1,2*#	32,6±4,9#

Примітка. $p<0{,}05$, * вірогідна відмінність від інтактної групи; # від групи експериментальної патології.

Як видно із даних таблиці, гормональний статус тварин значно погіршився після введення їм розчину $CdCl_2$. На тлі дії токсину вміст тестостерону знизився на 58,5 %, вміст ФСГ зріс на 35,0 %, ЛГ – на 18,3 %, ПРЛ – на 221,3 %, ГЗСГ – на 126,5 %, АІ знизився на 83,6 %. Також суттєво знизилась маса тварин – на 37,2 %.

Введення тваринам стовбурових клітин у кількості 80 000 в кожне яєчко призвела до часткового поліпшення стану експериментальних тварин: у порівнянні з тваринами з експериментальною патологією (ЕП) вміст тестостерону зріс на 23,1 %, вміст ФСГ знизився на 27,5 %, ЛГ – на 6,7 %, ПРЛ – на 120,2 %, ГСПГ – на 45,0 %. АІ зріс на 14,6 %. Маса тварин також збільшилась на 25,1 %.

Введення піддослідним тваринам культури стовбурових клітин у кількості 100 000 в кожне яєчко також призвело до позитивних змін у їх стані порівняно з тваринами з ЕП, але в більшому ступені, ніж при введенні клітин в кількості 80 000: вміст тестостерону збільшився на 45,7 %, ФСГ – на 35,0 %, ЛГ – на 8,3 %, ПРЛ – на 191,9 %, ГЗСГ – на 83,7 %. АІ зріс на 35,9 %. Маса тварин збільшилась 26,8 %.

(рис. 1, 2). Як видно із наведених рисунків, стан антиоксидантного захисту значно погіршився після введення тваринам $CdCl_2$. Вміст АлАТ зріс на 166,7 %, АсАТ – на 57,1 %, СОД – на 113,6 % та КАТ – на 105,0 %. Введення тваринам стовбурових клітин у кількості 80 000 в кожне яєчко на тлі ураження $CdCl_2$ привело до поліпшення стану антиоксидантного захисту: у порівнянні з групою тварин з ЕП вміст АлАТ знизився на 43,6 %, АсАТ – на 14,3 %, СОД – на 46,7 % та КАТ – на 15,1 %. Введення клітин у кількості 100 000 призвело

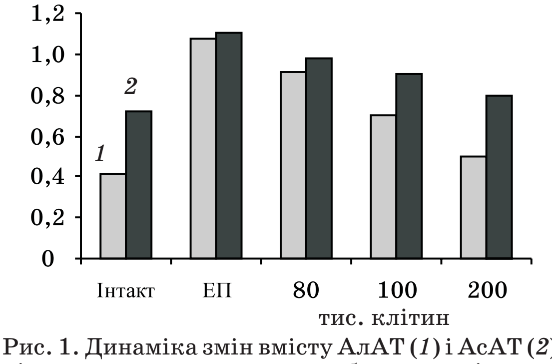


Рис. 1. Динаміка змін вмісту АлАТ (*1*) і АсАТ (*2*) після введення культури стовбурових клітин на тлі ураження самців щурів $CdCl_2$

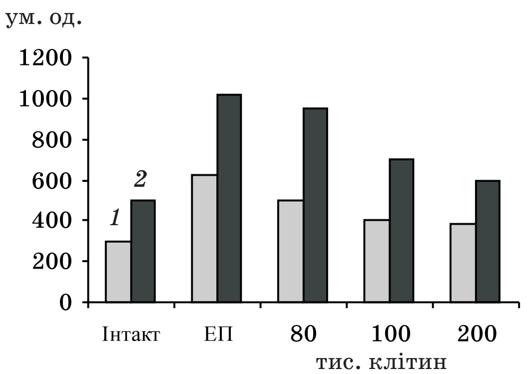


Рис. 2. Динаміка змін вмісту СОД (*1*) і КАТ (*2*) після введення культури стовбурових клітин на тлі ураження самців щурів $CdCl_2$

до поліпшення стану антиоксидантного захисту тварин в більш значній мірі, ніж введення клітин в кількості 80 000: у порівнянні з групою тварин з ЕП вміст АлАТ знизився на 87,2 %, АсАТ – на 28,6 %, СОД – на 79,3 %, КАТ – на 68,4 %. Однак введення стовбурових клітин у кількості 200 000 призвело до найбільш значного поліпшення стану тварин на тлі їх ураження $CdCl_2$: у порівнянні з групою тварин з ЕП вміст АлАТ знизився на 146,2 %, АсАТ – на 42,9 %, СОД – на 89,5 %, КАТ – на 90,1 %.

При порівнянні виявленого ефекту від введення клітин у кількості 200 000 на тлі ураження тварин $CdCl_2$ з інтактною групою була виявлена така різниця: вміст АлАТ перебільшував вміст в групі інтактного контролю на 20,5 %, СОД – на 4,7 %, КАТ – на 14,9 %, вміст АсАТ виявився нижче на 1,4 %.

Висновки

1. Доведено, що введення самцям щурів в обидва яєчка культури стовбурових клітин в різних кількостях (80 000, 100 000 та 200 000) призводить до поліпшення стану тварин на тлі ураження CdCl2.

2. Введення культури стовбурових клітин в максимальній кількості 200 000 в кожне яєчко самців щурів призвело до максимального поліпшення гормонального статусу тварин на тлі їх ураження $CdCl_2$: у порівнянні з інтактною групою вміст Т був нижче на 3,4 %, ФСГ – на 2,5 %, ПРЛ – на 1,0 %, ГЗСГ – на 10,8 %, АІ перебільшував відношення в інтактній групі на 13,6 %, вміст ЛГ не відрізнявся від такого у щурів інтактної групи.

3. Введення стовбурових клітин у максимальній кількості позитивно вплинуло на стан антиоксидантного захисту: вміст АлАТ перебільшував такий в групі інтактного контролю на 20,5 %, АсАТ – на 14,3 %, СОД – на 24,1 %, КАТ – на 14,9 %.

4. На тлі ураження токсином маса тварин знизилась на 37,2 %. При введенні тваринам стовбурових клітин в максимальній кількості маса тварин відрізнялася від маси тварин інтактної групи на 4,3 %.

Список літератури

1. Анамнестично-соціальні аспекти розвитку обтураційного чоловічого безпліддя / В. М. Лісовий, М. Л. Панасовський, І. А. Гарагатий [та ін.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 3–4. – С. 106–110.

2. Особливості гормональної регуляції репродуктивної функції у пацієнтів з непрохідністю сім'явикидаючих проток / В. М. Лісовий, М. Л. Панасовський, А. В. Акбатов [та ін.] // Експерим. і клін. медицина. – 2010. – № 1. – С. 171–174.

3. *Галимов Ш. Н.* «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факты и гипотезы / Ш. Н. Галимов, З. К. Амирова, Э. Ф. Галимова // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 19–24.

4. *Громенко Д. С.* Лечение идиопатического мужского бесплодия у пациентов с эректильными расстройствами / Д. С. Громенко, Ю. Ю. Громенко // Врачебное сословие. – 2006. – № 7. – С. 37–40.

5. *Нуриманов К. Р.* Клинико-лабораторная характеристика мужского бесплодия при азооспермии / К. Р. Нуриманов // Здоровье мужчины. – 2004. – № 4 (11). – С. 139–140.

6. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / под ред. Э. Нишлага, Г. М. Бере ; пер. с англ. – М. : Мир, 2005. – 551 с.

7. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA. ISSAM. EAU recommendations / E. Nieschlag, R. Swerdloff, H. M. Bekre [et al.] // Intern. J. Andrology. – 2005. – Vol. 28. – P. 125–127.

8. *Rabih A.* Hijazi Cunningham. Andropause: Is androgen replacement therapy indicated for the aging male? / A. Rabih Hijazi, R. Glenn // Annual Review Medicine. – 2005. – Vol. 56. – P. 117–137.

9. *Rhoden E. L.* Treatment of testosterone-induced gynecomastia with the aromatase inhibitor, anastrozole / E. L. Rhoden, A. Morgentaler // Intern. J. Impotence Research. – 2004. – Vol. 16. – P. 95–97.

10. *Мірошников Я. О.* Оцінка ефективності застосування трансплантації XY-плаценти в комплексному лікуванні хворих на варикоцеле з порушенням функції репродуктивної системи / Я. О. Мірошников, В. В. Дриманова // Практична медицина. – 2009. – № 4. – С. 31–36.

11. Fate of bone marrow stem cells transplanted into the testis / Yan He Lue, Krista Erkkila, Peter Y. Liu [et al.] // Am. J. Pathology. – 2007. – Vol. 170. – № 3.

12. De novo testosterone production in luteinizing hormone receptor knockout mice after transplantation of Leydig stem cells / K. C. Lo, Z. Lei, Ch. V. Rao [et al.] // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145. – P. 4011–4015.

13. Технології виділення клітин строми кісткового мозку людини, розмноження in vitro та індукції в нервові клітини та остеобласти : метод. рекомендації / О. А. Щегельська, Ю. Ю. Микулинський, О. А. Омельченко [та ін.]. – Харків : ХМАПО, 2004. – С. 7–10.

В.Н. Лесовой, И.М. Антонян, Ю.Е. Микулинский

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНОГО КОЛИЧЕСТВА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У САМЦОВ КРЫС И СОСТОЯНИЕ ИХ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ НА МОДЕЛИ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

Выполнен эксперимент по применению различного количества стволовых клеток в культуре для лечения вторичного андрогенного дефицита у самцов крыс. Для моделирования патологии использовали $CdCl_2$ в дозе 150 мкг/100 г массы животного. При проведении эксперимента изучали гормональный статус животных и состояние антиоксидантой защиты. Для лечения смоделированной патологии стволовые клетки применяли в количестве 80 000, 100 000 и 200 000 в каждое яичко. Установлено, что использование стволовых клеток в количестве 200 000 при введении в оба яичка является целесообразным для лечения вторичного андрогенного дефицита.

Ключевые слова: *стволовые клетки, гормональный статус, андрогенный дефицит.*

V.M. Lisovoy, I.M. Antonyan, Yu.Ye. Mikulinskiy

INFLUENCE OF DIFFERENT NUMBERS OF STEM CELLS AT HORMONAL STATUS OF RATS MALES AND AT THE ANTIOXIDANT ACTIVITY ON MODEL OF ANDROGEN DEFICIENCY

In the article are results as for different numbers of stem cells in the culture (SCC) using for secondary androgen deficiency curing in male rats. The model of the pathology was made by $CdCl_2$, which was use in the dose 150 µg/100 g of animal mass. For the treatment of simulated pathologies stem cells used in an amount of 80 000, 100, 000 and 200 000 in each testicle. The experiment had proved, that SCC using for SAD curing is rational with using cells in quantity 200 000 in the every testicle.

Key words: *stem cell, hormonal status, secondary androgen deficiency.*

Поступила 10.06.11

УДК 611.39:612.352.2:547.461.6

Н.А. Кравченко, Е.И. Войтенко

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

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ АДИПОНЕКТИНА НА РАЗВИТИЕ СТЕАТОГЕПАТИТА И ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Жировая ткань, помимо депо энергии, является также важным эндокринным органом. Эта функция осуществляется преимущественно посредством высвобождения адипоцитокинов. Рецепторы адипонектина (AdipoR1 и AdipoR2) определяются как в активированных, так и неактивированных звёздчатых клетках печени (ЗКП), но только в активированных ЗКП происходит апоптоз после действия глобулярной или полной формы адипонектина. Адипонектин способен полностью или частично возвращать активированные ЗКП к обычному состоянию и является важным терапевтическим агентом при стеатозе и фиброзе печени.

Ключевые слова: *липидные капли, стеатоз, адипоцитокины, рецепторы адипонектина, жировая ткань, жировая печень, инсулинорезистентность.*

Избыточное потребление калорий и малоподвижный образ жизни приводят к ожирению, инсулинорезистентности. Нарушение процесса хранения липидов в жировой ткани вызывает стеатоз печени [1–3]. Способность печени сохранять липиды ограничена, и даже небольшое количество липидов гепатоцитов влияет на функциональную активность печени. Цитокины и другие сигнальные молекулы, а также ядерные рецепторы, липиды, транскрипционные факторы и эндокринные медиаторы вызывают дисфункцию клеток и прогрессирование стеатоза в стеатогепатит [4, 5]. Изменение метаболической активности адипоцитов при ожирении связано с нарушением экспрессии адипонектина, лептина и других факторов адипоцитарного происхождения, принимающих непосредственное участие в стеатозе и фиброзе печени. Лептин активирует звёздчатые клетки печени (ЗКП) и стимулирует развитие фиброза. Адипонектин ингибирует фиброгенез печени [6–8]. Повышение экспрессии адипонектина в активированных ЗКП сопровождается снижением пролиферации и апоптозом [9]. Лиганды ядерного фактора транскрипции, активируемого пролифератором пероксисом-гамма (PPAR-γ), повышают уровень адипонектина и способствуют обратному развитию фиброза *in vivo* [10–11].

Таким образом, прослеживается связь между стеатогепатитом, инсулинорезистентностью (ИР), нарушением хранения и перераспределением липидов между адипозной тканью и печенью [12].

Структурные и метаболические особенности липидных капель в адипоцитах и гепатоцитах

Формирование липидных капель – физиологический процесс, который является частью специфических функций различных типов клеток, включая адипоциты (резерв энергетических субстратов), лейкоциты (биосинтез эйкозаноидов), пневмоциты (продукция и метаболизм лёгочных сурфактантов) [13–15]. Липиды, накопленные в адипоцитах в форме липидных капель, представляют собой резервуар для длительного хранения энергетических субстратов; гепатоциты запасают субстраты в форме гликогена.

Макрофаги жировой ткани секретируют факторы, которые влияют на процесс хранения липидов в клетке, – интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли (ФНО-α), и обладают способностью активировать специфические внутриклеточные механизмы в гепатоцитах (проапоптические и сигналы выживания) [16, 17]. При ожирении повышенный уровень ФНО-α в печени нарушает чувствительность к инсулину, снижает экспрессию ядерного рецептора PPAR-γ – важного транскрипционного фактора, регулирующего метаболизм липидов, углеводов и процесс дифференциации адипоцитов.

Роль PPAR-γ в формировании липидных капель была продемонстрирована в эксперименте при активировании PPAR-γ лигандом – троглитазоном. В результате увеличивалась концентрация белков семейства PAT (перлипин, адипофилин, белки, высвобождаемые дифференцированными адипоцитами – ADRP, TIP47, S3–12 и др.), формирующих липидные капли. Повышение экспрессии адипофилина и перлипина связано с увеличением аккумуляции триглицеридов (ТГ) и формированием липидных капель [18–23]. Диаметр липидных капель, формируемых в цитоплазме гепатоцитов, составляет 0,5–2,0 мкм и сходен с диаметром липидных капель адипоцитов. Нарушение функции белков семейства PAT, ассоциированных с липидными каплями, таких как перлипин, приводит к значительному увеличению размера липидных капель и снижению их количества. Увеличение размера липидных капель при ожирении связано с изменением метаболизма липидов [24]. В маленьких адипоцитах инсулин связывается с рецептором инсулина (IR) и подавляет липолиз посредством перлипина. В больших адипоцитах экспрессия перлипина, опосредованная PPAR-γ, снижена [25]. Происходит нарушение хранения липидов, нарушение эндокринной функции адипоцитов, снижается секреция адипонектина. Свободные жирные кислоты (СЖК) стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов макрофагами жировой ткани через активацию рецептора TLR4 и ядерного фактора каппаB (NF-κB) [13, 26]. Липотоксичные эффекты, вызванные ФНО-α макрофагального происхождения, нарушают передачу сигнала инсулина.

Перлипин играет ключевую роль в липолизе, контролируя активность гормончувствительной липазы [5, 27]. Перлипин A локализован на поверхности липидных капель и стерически блокирует доступ гормончувствительной липазы, предотвращая гидролиз ТГ [6]. Активации липолиза предшествует фосфорилирование шести сериновых остатков перлипина с последующими конформационными изменениями липидных капель, увеличивающих контакт с гормончувствительной липазой и повышающих активность фермента [27, 28]. При хроническом воспалении ФНО-α снижает экспрессию перлипина в жировой ткани [29]. Деление липидной капли в ответ на липолитические стимулы способствует увеличению контактной поверхности для липазы и белков, транспортирующих липиды. Этот процесс может играть роль в микро- и макровезикулярном стеатозе печени [13].

Повышение экспрессии белков, ассоциированных с липидными каплями, является частью адаптивного механизма, улучшающего способность жировой ткани сохранять липиды, в то время как их дефицит связан с метаболической и эндокринной дисфункцией при ИР и сахарном диабете 2-го типа. Агонисты PPAR-γ увеличивают экспрессию белков PAT, улучшая чувствительность к инсулину, буферные свойства жировой ткани, способствуют перераспределению липидов между жировыми депо и улучшают показатели при неалкогольном стеатогепатите [13].

Установлена корреляция между степенью стеатоза и экспрессией белков PAT. Подобно адипоцитам белки, ассоциированные с липидными каплями, также играют роль в формировании липидных капель и их стабильности в гепатоцитах. Функция накопления липидов печенью ограничена. Экстенсивное накопление липидов в печени может сопровождаться функциональным недостатком PAT, нарушением метаболизма липидов, высвобождением СЖК и активацией клеток Купфера через механизм липотоксичности.

Роль адипонектина в повышении чувствительности к инсулину, снижении стеатоза и фиброза печени

Гормоны адипоцитарного происхождения, такие как адипонектин, лептин, липин и др., играют важную роль в регуляции метаболизма липидов, патогенезе стеатоза и фиброгенезе печени. Протективные свойства адипонектина при алкогольной и неалкогольной жировой печени заключаются в повышении активности карнитинпальмитоилтрансферазы и окислении жирных кислот. У линии мышей с оглушённым геном адипонектина установлена склонность к развитию фиброза печени, индуцированному CCl_4 [30].

Адипонектин циркулирует в полной форме (fAd), в форме глобулярного С-терминального фрагмента (gAd), в составе мультимерных комплексов. Уровень адипонектина отрицательно коррелирует с массой жира и уровнем инсулина натощак [31]. Эффекты адипонектина опосредуются двумя типами рецепторов – AdipoR1 и AdipoR2. Рецепторы AdipoR1/2 отличаются локализацией и аффинностью к различным формам адипонектина. AdipoR1 является высокоаффинным рецептором gAd и низкоаффинным для fAd. AdipoR2 характеризуется средней аффинностью к двум формам адипонектина. Экспрессия AdipoR2 преобладает в печени, в то время как экспрессия AdipoR1 происходит преимущественно в скелетных мышцах. Предполагают, что fAd более значим для сигнальных путей в печени [32]. Экспрессия AdipoR1 на 50 % снижена в активированных ЗКП по сравнению с неактивированными. Экспозиция активированных ЗКП с gAd- или fAd-формами адипонектина индуцирует апоптоз (эффект опосредован активацией каспаз) или ингибирует метагенез. Эти данные согласуются с результатами, полученными в условиях сверхэкспрессии fAd в ЗКП, и подтверждают проапоптическое действие адипонектина только в активированных ЗКП.

Повышение экспрессии AdipoR1 сопряжено с активацией аденозинмонофосфаткиназы (АМФК), снижением продукции глюкозы печенью и повышением окисления жирных кислот, в то время как сверхэкспрессия AdipoR2 активирует путь, опосредованный PPAR-α, повышающий окисление жирных кислот, ингибирующий воспаление и окислительный стресс [33, 34]. Таким образом, сигнальные пути AdipoR1 и AdipoR2 в печени различаются. Это подтверждают результаты исследований, полученные на линии мышей с оглушённым геном AdipoR1, которые характеризуются повышенной активностью ферментов глюконеогенеза в печени, нарушением толерантности к глюкозе и повышенным уровнем инсулина. Мыши с оглушённым геном AdipoR2 резистентны к индуцированному высококалорийной диетой ожирению и развитию ИР. Рецепторы адипонектина – AdipoR1 и AdipoR2 – экспрессируются активированными и неактивированными ЗКП, но после экспозиции с глобулярной или полной формой адипонектина только активированные ЗКП подвергаются апоптозу. Адипонектин также может способствовать превращению активированных ЗКП в неактивированные и является важным терапевтическим агентом при фиброзе печени.

Адипонектин может существенно изменять свойства ЗКП. В печени стимулированная адипонектином активация АМФК снижает глюконеогенез путём снижения уровня экспрессии фосфоэнолпируваткарбоксикиназы и глюкозо-6-фосфатазы, в результате происходит снижение уровня глюкозы. Эффект адипонектина на метаболизм липидов заключается в стимуляции их окисления и реализуется через активацию PPAR-α и фосфорилирование АМФК, снижая активность малонил-CoA и повышая β-окисление жирных кислот [35]. Адипонектин модулирует активность АМФК, регулирующую синтез ТГ и холестерина через подавление SREBP и ChREBP – ключевых ферментов синтеза ТГ, а также улучшает эффекты инсулина через субстрат инсулинового рецептора (IRS)-1. Адипонектин модулирует воспаление, снижая активность IkB-киназы (IKK-β), индуцированную ФНО-α [36–38]. Все эти изменения повышают чувствительность к инсулину печени и мышц.

Клиническими исследованиями установлено, что у пациентов с жировой печенью уровень адипонектина плазмы снижен и обратно коррелирует со степенью воспаления и повреждения печени. Адипонектин снижал степень стеатоза при высококалорийной диете, ожирении, инсулинорезистентности и снижал признаки повреждения печени, индуцированные алкоголем или CC_{14} [31]. Возможно, уровень адипонектина в плазме крови коррелирует с чувствительностью печени к инсулину.

Адипонектин является ключевым аутокринным регулятором секреторной функции адипоцитов, основная роль которого заключается в снижении высвобождения ИЛ-6, ИЛ-8, регуляторов роста, МСР-1 и тканевых ингибиторов металлопротеиназ – TIMP-1 и TIMP-2 [8]. Снижая уровень TIMP-1 и -2, адипонектин предотвращает гипертрофию адипоцитов, аккумуляцию жира и отвечает за ремоделирование адипозной ткани, стимулируя появление маленьких адипоцитов. Адипонектин снижает плазменную концентрацию липопротеинов очень низкой плотности, аполипопротеина В, повышая уровень их катаболизма. Поэтому низкий плазменный уровень адипонектина при ожирении связан с высоким уровнем ТГ, низким уровнем липопротеинов высокой плотности, преобладанием в кровотоке маленьких плотных частиц липопротеинов низкой плотности, накоплением липидов в печени, инсулинорезистентностью.

Таким образом, нарушение процесса хранения липидов в жировой ткани при ожирении вызывает изменения метаболической активности адипоцитов и стеатоз печени. Накопление жира в печени может привести к воспалительным реакциям и снижению метаболической активности печени. Цитокины и другие сигнальные молекулы, а также ядерные рецепторы, липиды, транскрипционные факторы и эндокринные медиаторы вызывают дисфункцию клеток печени и прогрессирование стеатоза в стеатогепатит. Адипонектин препятствует росту адипоцитов, оказывает положительный эффект при стеатозе и фиброзе печени, индуцируя апоптоз активированных ЗКП, снижая высвобождение провоспалительных цитокинов, регуляторов роста, МСР-1 и тканевых ингибиторов металлопротеиназ. Взаимосвязь между транскрипционным фактором PPAR-γ, адипонектином и белками, формирующими липидные капли, недостаточно исследована. Выяснение связи между внутриклеточными механизмами, отвечающими за формирование липидных капель, и межклеточными механизмами, включающими эффекты адипокинов на липидный обмен, позволят разработать новые стратегии коррекции метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью, стеатозом и фиброзом печени.

Список литературы

1. *Bradbury M. W.* Lipid metabolism in hepatic steatosis / M. W. Bradbury, P. D. Berk // Clin. Liver Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 639–671.
2. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / A. Guilherme, J. V. Virbasius, V. Puri, M. P. Czech // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2008. – Vol. 9. – P. 367–377.
3. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat / T. M. Wallace, K. M. Utzsecneider, G. Tong [et al.] // Diabetes care. – 2007. – Vol. l, № 30. – P. 2673–2678.
4. *Bloomgarden Z. T.* Second World Congress on the insulin resistance syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease / Z. T. Bloomgarden // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1518–1523.
5. Differential pattern of lipid droplet-associated proteins and de novo perilipin expression in hepatocyte steatogenesis / B. K. Straub, P. Stoeffel, H. Heid [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 1936–1946.
6. *Pittas A. G.* Adipocytokines and insulin resistance / A. G. Pittas, N. A. Joseph, A. S. Greenberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 447–452.
7. The roles of leptin and adiponectin A novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology / D. Xiaokun, K. S. Neeraj, L. Songbai [et al.] // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 166, № 6. – P. 1655–1679.
8. Adipose differentiation related protein induces lipid accumulation and lipid droplet formation in hepatic stellate cells / M. Fukushima, M. Enjoji, M. Kohjima [et al.] // In Vitro Cell Dev Biol Anim. – 2005. – Vol. 41. – P. 321–324.
9. *Kallwitz E. R.* Role of peroxisome proliferators activated receptors in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease / E. R. Kallwitz, A. McLachlan, S. J. Cotler // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – P. 22–28.
10. *Kota B. P.* An overview on biological mechanisms of PPARs / B. P. Kota, T. H.-W. Huang, B. D. Roufogalis // Pharmacol. Res. – 2005. – Vol. 51. – P. 85–94.
11. PPAR-gamma-2 regulates lipogenesis and lipid accumulation in steatolytic hepatocytes / S. E. Schadinger, N. L. Bucher, B. M. Schreiber, S. R. Farmer // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 288. – P. E1195–E1205.
12. *Anderson N.* Molecular mechanisms and therapeutic thanger in steatosis and steatohepatitis / N. Anderson, J. Bjrlac // Pharmacol. Rev. – 2008. – Vol. 60. – P. 311–357.
13. Perilipin A increases triacylglycerol storage by decreasing the rate of triacylglycerol hydrolysis / D. L. Brasaemle, B. Rubin, I. A. Harten [et al.] // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 38486–38493.
14. *Ducharme N. A.* Lipid droplets in lipogenesis and lipolysis / N. A. Ducharme, P. E. Bickel // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149. – P. 942–949.
15. Roles and origins of leukocyte lipid bodies: proteomic and ultrastructural studies / H. C. Wan, R. C. Melo, Z. Jin [et al.] // FASEB J. – 2007. – Vol. 21. – P. 167–178.
16. Macrophage secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes / D. Lacasa, S. Taleb, M. Keophiphath [et al.] // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148. – P. 868–877.
17. Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects / J. Westerbacka, M. Kolak, T. Kiviluoto [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 2759–2765.
18. Adipose tissue expression of the lipid droplet associating proteins S3–12 and perilipin is controlled by peroxisome proliferatoractivated receptor-gamma / K. T. Dalen, K. Schoonjans, S. M. Ulven [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 1243–1252.
19. Depot-specific regulation of perilipin by rosiglitazone in a diabetic animal model / H. J. Kim, T. W. Jung, E. S. Kang [et al.] // Metabolism. – 2007. – Vol. 56. – P. 676–685.

20. Adipophilin-enriched domains in the ER membrane are sites of lipid droplet biogenesis / H. Robenek, O. Hofnagel, I. Buers [et al.] // J. Cell Sci. – 2006. – Vol. 119. – P. 4215–4224.

21. Functional conservation for lipid storage droplet association among perilipin, ADRP, and TIP47 (PAT)-related proteins in mammals, Drosophila, and Dictyostelium / S. Miura, J. W. Gan, J. Brzostowski [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 32253–32257.

22. S3–12, adipophilin, and TIP47 package lipid in adipocytes / N. E. Wolins, B. K. Quaynor, J. R. Skinner [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 19146–19155.

23. *Wolins N. E.* A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins / N. E. Wolins, D. L. Brasaemle, P. E. Bickel // FEBS Let. – 2006. – Vol. 580. – P. 5484–5491.

24. *Dugail I.* A new look at adipocyte lipid droplets: towards a role in the sensing of triacylglycerol stores? / I. Dugail, E. Hajduch // Cell Mol. Life Sci. – 2007. – Vol. 64. – P. 2452–2458.

25. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates expression of the perilipin gene in adipocytes / N. Arimura, T. Horiba, M. Imagawa [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 10070–10076.

26. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M. V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // J. Clin. Inves. – 2006. – Vol. 116. – P. 3015–3025.

27. Perilipin promotes hormonesensitive lipase-mediated adipocyte lipolysis via phosphorylation-dependent and independent mechanisms / H. Miyoshi, S. C. Souza, H. H. Zhang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 15837–15844.

28. Perilipin targets a novel pool of lipid droplets for lipolytic attack by hormone-sensitive lipase / H. P. Moore, R. B. Silver, E. P. Mottillo [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 43109–43120.

29. Consequences of lipid droplet coat proteins downregulation in liver cells: abnormal lipid droplet metabolism and induction of insulin resistance / M. Bell, H. Wang, H. Chen [et al.] // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 2037–2045.

30. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin / Y. Kamada, S. Tamura, S. Kiso [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 12. – P. 1796–1807.

31. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males / F. F. Fisher // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. – P. 1084–1087.

32. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 1784–1792.

33. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism / M. Bjursell, A. Ahnmark, Y.-M. Bohlooly [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 583–593.

34. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions / T. Yamauchi, Y. Nio, T. Maki [et al.] // Nat. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 332–339.

35. PPAR-gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein / N. Maeda, M. Takahashi, T. Funahashi [et al.] // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 2094–2099.

36. Adipocyte determination- and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element-binding protein 1c regulates mouse adiponectin expression / J. B. Seo, H. M. Moon, M. J. Noh [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 22108–22117.

37. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation / E. Tomas, T. S. Tsao, A. K. Saha [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 16309–16313.

38. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi [et al.] // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 1288–1295.

Н.О. Кравченко, О.І. Войтенко

ПРОТЕКТИВНА ДІЯ АДИПОНЕКТИНУ НА РОЗВИТОК СТЕАТОГЕПАТИТУ І УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ОЖИРІННІ

Жирова тканина, окрім депо енергії, є також важливим ендокринним органом. Ця функція здійснюється переважно через вивільнення адипоцитокинів. Рецептори адипонектину (AdipoR1 та AdipoR2) визначаються як в активованих, так і неактивованих зірчастих клітинах печінки (ЗКП), але тільки в активованих ЗКП відбувається апоптоз після дії глобулярного або повного ланцюгового адипонектину. Адипонектин здатен повністю або частково повертати активовані ЗКП до звичайного стану і є важливим терапевтичним агентом при стеатозі і фіброзі печінки.

Ключові слова: *ліпідні краплі, стеатоз, адипоцитокіни, рецептори адипонектину, жирова тканина, жирова печінка, інсулінорезистентність.*

N.A. Kravchenko, H.I. Voitenko

PROTECTION ACTION OF ADIPONECTIN ON DEVELOPMENT OF STEATOGEPATITIS AND COMPLICATION AT OBESITY

Fat tissue is not a simple energy storage organ, but exerts important endocrine functions. These are achieved predominantly through release of adipocytokines. Adiponectin receptors (AdipoR1 and AdipoR2) were detected in both activated and quiescent hepatic stellate cells (HSCs), but only activated HSCs produced significant apoptosis after treatment with either globular or full-length adiponectin. Adiponectin may act to reverse HSC activation, maintain HSC quiescence, or significantly, may have important therapeutic implications in liver steatosis and fibrosis.

Key words: *lipid droplets, steatosis, adipocitokines, adiponectin receptors, adipose tissue, fatty liver, insulin resistance.*

Поступила 25.05.11

УДК 616.62-002-018-092.9

Ю.Н. Дехтярь, Б.А. Насибуллин*, Ф.И. Костев

Одесский национальный медицинский университет
****УкрНИИ медреабилитации и курортологии, г. Одесса***

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ АДАПТАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

В эксперименте на 72 белых беспородных крысах-самцах проведено комплексное изучение состояния стенки мочевого пузыря при длительном (60 суток) эмоционально-иммобилизационном стрессе. Выявлены существенные структурно-функциональные изменения в виде её разрыхления, снижения числа клеток местной иммунной защиты, повышения проницаемости сосудистых стенок, снижения активности NOS. В мышечной оболочке мочевого пузыря выявлены дистрофические изменения и изменения тонуса сосудов. Выявленные изменения стенки мочевого пузыря, возможно, уменьшают эффективность защитных механизмов, в том числе и за счёт возникающей гипоксии. Введение подопытным крысам препарата Армадин способствовало улучшению исследуемых показателей, что рассматривалось как свидетельство сохранения барьерных функций.

Ключевые слова: *стресс, мочевой пузырь, препарат Армадин.*

Развитие воспаления нижних мочевых путей обусловлено не только попаданием инфекции в мочевой пузырь, но и состоянием его стенки [1]. Установлено, что клетки мукозного слоя мочевого пузыря у млекопитающих обладают механизмами распознавания бактериальных компонентов и имеют сложно организованную систему защиты от уропатогенных бактерий [2, 3]. Важную роль в антибактериальной защите мочевого пузыря играет слой полисахаридов, создающий барьер на пути микробов; иммуноглобулины и протеогликаны этого слоя также обеспечивают антибактериальную защиту мочевого пузыря [4]. Фактором, обусловливающим декомпенсацию защитных механизмов мочевого пузыря, считается нарушение уродинамики [5].

Типовые патологические процессы, в частности стресс, сопровождаются изменениями в основных системах гомеостаза – иммунной, нейроэндокринной, ПОЛ/АОС и др. [6–8]. Изменения в эндокринной системе при стрессе в первую очередь касаются активности надпочечников, гормоны которых участвуют в регуляции пролиферативной и дифференцировочной активности эпителиев. В иммунной системе стресс влияет на функциональную активность фагоцитов и лимфоцитов. Изменения в этих системах гомеостаза могут влиять на состояние механизмов защиты слизистой мочевых путей и тем самым создавать условия для развития патологического процесса.

Повышенные психоэмоциональные нагрузки являются стрессирующим моментом, поэтому изучение их роли в патогенезе поражения нижних мочевых путей будет способствовать пониманию механизмов развития психосоматических болезней в соответствующих группах населения.

Целью работы было выявление структурно-функциональных изменений в мочевыводящей системе крыс при длительном экспериментальном стрессе и оценка эффективности коррекции стресс-обусловленных изменений мочевых путей препаратом Армадин (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Материал и методы. Исследованы 72 белые беспородные крысы-самцы возрастом 11–12 месяцев и массой 180–200 г. Животные были ранжированы в четыре группы: 1-ю (контрольную) составили 10 крыс, которые не подвергались никаким воздействиям и содержались в стандартных условиях вивария; 2-ю и 3-ю – по 20 в каждой, составили животные, которые подвергались длительному эмоционально-иммобилизационному стрессу. Для этого крыс на протяжении 14 (2-я группа) и 60 (3-я группа) суток ежедневно в утреннее время (9.00:13.00) помещали в клетки-пеналы (размер 15,0×5,0×4,0 см). Клетки-пеналы собирали в блоки из 7–9 клеток так, чтобы крысы ощущали присутствие соседей. Животным 4-й группы (22 крысы) на фоне хронического эмоционально-иммобилизационного стресса в период 30–60 суток эксперимента внутримышечно ежедневно вводили препарат Армадин в дозе 100 мг/кг. По окончании опыта крыс декапитировали под лёгким эфирным наркозом. Затем извлекали мочевой пузырь. Материал фиксировали 4%-ным параформальдегидом с последующей заливкой в целлоидин. Из полученных блоков изготовляли гистологические срезы толщиной 7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином. На части срезов осуществляли гистохимическую реакцию на кислые гликозаминогликаны по Стидмену [9]. Для определения активности NO-синтазы (NOS) использовали гистохимическую реакцию выявления в фиксированной ткани мочевого пузыря солокализованного фермента NADPH-диафоразы [10].

Полученные препараты исследовали макроскопически и при помощи светового микроскопа марки «Primo star» (Цейс). О развитии стресс-обусловленных изменений судили по наличию показателей этого состояния: изменению массы гипофиза, надпочечников, тимуса, щитовидной железы, селезёнки; динамике в периферической крови общего числа лейкоцитов, палочко- и сегментарно-ядерных нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов. При изучении мазков-отпечатков слизистой мочевого пузыря определяли показатель зрелости его эпителия, для чего подсчитывали долю клеток разной зрелости среди 150 клеток отпечатка. Каждая из трёх категорий клеток получала свой коэффициент: околобазальные клетки – коэффициент 0, промежуточные – 0,5, поверхностные – 1,0. Значение зрелости 50 баллов и ниже свидетельствует об атрофии эпителия и изменении скорости его пролиферации. При бактериологическом исследовании мочи устанавливали вид микробного возбудителя и микробное число. Данные о степени бактериурии получали при посеве мочи и подсчёте количества бактерий в 1 мл. Состояние гликозаминогликанов оценивали по изменению цвета химической реакции на срезе. В мазках крови, полученных в процессе забора материала, определяли содержание суммарных катехоламинов по методике М. Ю. Коломойцевой.

Результаты и их обсуждение. Наблюдение за крысами, подвергшимися длительному эмоционально-иммобилизационному стрессу, показало, что поведение, внешний вид и физиологические функции животных резко изменились. К моменту окончания опыта крысы были вялыми, малоподвижными, шерсть неухоженная, загрязнена фекалиями, глаза мутноватые. Крысы не осуществляли груминг, мочеиспускание частое и в небольших объёмах. Экспериментальные животные не набирали массу. К моменту окончания эксперимента масса интактных крыс составляла (202,0±47,0) г, подопытных – (183,0±15,0) г ($p<0,01$).

Эмоционально-иммобилизационный стресс вызывал клинические проявления перенапряжения у животных: экзофтальм и носовое кровотечение различной интенсивности и длительности. Применение армадина уменьшало частоту клинических проявлений перенапряжения на 60-е сутки опыта (20 % подопытных животных против 60 % среди животных 3-й группы).

При макроскопическом исследовании мочевого пузыря интактных крыс отличий от описаний, приведённых в руководствах, не выявлено [11]. Средний объём мочевого пузыря составил (0,6±0,1) мл. Мышечная оболочка мочевого пузыря имела трёхслойную организацию и была образована двумя продольными слоями поперечно-полосатой мышцы и находящимся между ними круговым слоем гладких мышечных волокон. При микроскопическом исследовании установлено, что пучки миоцитов плотно упакованы, поперечная исчерченность миоцитов чёткая, ядра их небольшие, плотные. Прослойки между пучками тонкие, представлены нежными волокнами фиброзной ткани.

При макроскопии мочевых пузырей подопытных крыс отличий от интактных животных не выявлено. Средний объём мочевого пузыря на 14-е сутки опыта достоверно не изменился. На 60-е сутки микроскопически определяются дистрофические изменения миоцитов, локальные очаги с явлениями набухания, очаговое побледнение окраски волокон. Наряду с этим, отмечается гипертрофия отдельных волокон. Изменение мышечных волокон приводило к развитию слабовыраженного фиброза. Средний объём мочевого пузыря у крыс на 60-е сутки эмоционально-иммобилизационного стресса составил (0,2±0,1) мл. Кроме того, выявлены очаги деструкции, отёчное разрыхление или грубая деформация части мышечных волокон. Плотность распределения мышечных пучков несколько снижена, миоциты набухшие, поперечная исчерченность местами смазана. Ядра миоцитов несколько увеличены, овальной формы. Кровонаполнение сосудов неравномерное, наряду со спазмированными сосудами определяются и полнокровные. Выявленные нарушения строения мышечной оболочки мочевого пузыря могут являться морфологической основой для развития парафункции детрузора (гиперактивности).

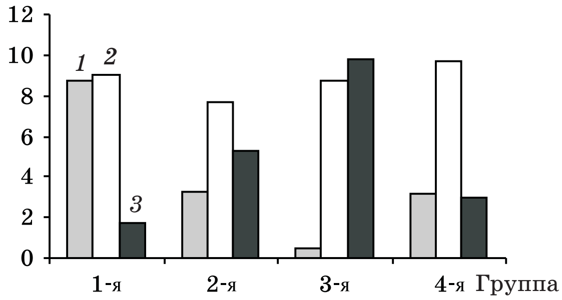
В препаратах мочевого пузыря у животных 4-й группы определяется меньшая выраженность дистрофических изменений мышечной оболочки. Сохранялась очаговая потеря поперечной исчерченности миоцитов. Наблюдалось появление тяжей нежноволокнистой фиброзной ткани, рядом с которыми имела место гипертрофия отдельных мышечных волокон, что можно рассматривать как компенсаторный процесс.

В слизистой оболочке мочевого пузыря подопытных крыс подслизистая пластина местами набухшая, ядра фибробластов несколько увеличены, с чётким гранулярноволокнистым рисунком хроматина. Толщина эпителия неравномерная. Наряду с участками, где хорошо различимы базальный слой с равномерным распределением клеток с плотными небольшими ядрами и поверхностный слой, содержащий умеренное количество клеток с более крупными и светлыми ядрами, определялись участки иной структуры эпителия. На этих участках в базальном слое клетки с тёмным ядром разрежены, а поверхностные клетки, содержащие более светлое ядро, не упорядочены и формируют нагромождение. Встречались также участки, на которых базальный слой – обычного вида, поверхностный – утончен и содержит 2–3 слоя клеток со светлым округлым ядром и отёчной цитоплазмой. На поверхности эпителия плотная слизь, однако на участках его истончения она могла отсутствовать. Гистохимические исследования выявили большое содержание гликозаминогликанов в волокнах мышечной оболочки, очевидно, это те из миоцитов, в которых определялась смазанная исчерченность. Содержание гликозаминогликанов в слизи на поверхности визуально такое же, как и у интактных животных, а в эпителиоцитах – неравномерное. В этом же сроке эмоционально-иммобилизационного стресса (60-е сутки) в подслизистой определялись единичные кровоизлияния.

В последние годы в медицинской литературе всё чаще появляются работы по изучению роли оксида азота (NO), который рассматривают как ауто- и (или) паракринный биологический регулятор физиологических процессов широкого спектра.

При нарушенных барьерных свойствах уротелия оксид азота может вызывать сенсорные нарушения мочеиспускания. В последние годы выявлен NO-зависимый антибактериальный эффект эпителия мочевого пузыря. На срезах мочевого пузыря оценивали активность NO-синтазы. Полученные данные относительно NOS в стенке мочевого пузыря свидетельствуют о высокой активности этого фермента в мукозном эпителии мочевого пузыря у 63 % животных в основном 2-й и 4-й групп. Увеличение активности NO-синтазы свидетельствует о более интенсивной выработке оксида азота, что можно рассматривать как приспособительную реакцию, патогенетическое значение которой состоит в улучшении оксигенации тканей за счёт вазодилатации в ишемизированных тканях. Определение активности NO-синтазы в стенке мочевого пузыря у животных 3-й группы (60 суток эмоционально-иммобилизационного стресса) показало, что активность фермента угнеталась почти в два раза по сравнению с таковой у интактных животных.

Сравнительная микроскопия мазков-отпечатков слизистой мочевого пузыря интактных и подопытных крыс выявила сходство клеточного состава мазков, основные различия были в долевом участии разных клеток в мазках (рисунок).



Динамика содержания эпителиальных клеток в мазках-отпечатках слизистой мочевого пузыря крыс в контроле (1-я группа) в зависимости от уровня стрессовой нагрузки (2-я и 3-я группы) и в группе животных, получавших армадин (4-я группа): *1* – поверхностный уротелий; *2* – промежуточный; *3* – базальный

У здоровых животных в отпечатках основными клеточными элементами являются лимфоциты, нейтрофилы и уротелиоциты промежуточного поверхностного слоя. Можно полагать, что наличие лимфоидных элементов нейтрофилов на поверхности слизистой обеспечивает уничтожение бактериальных элементов, адгезирующихся к ней. Ещё одна особенность слущенного эпителия состояла в том, что часть клеток в нём имела вид «баллонов»: округлое крупное тело с выраженной гидропией и небольшое пикнотичное ядро, смещённое от центра, то есть в этих клетках выражены признаки деградации, что позволяет считать слущивание результатом естественной замены клеток, а не следствием нарушений межклеточных связей, возможно также, что слущивание способствует удалению адгезированных бактерий.

Длительное пребывание животных в условиях хронического стресса изменяло соотношение клеток разного вида в мазке. Резко увеличивалось, по сравнению с интактными животными, количество эритроцитов. Поскольку значительная часть их была не выщелоченной, можно полагать, что имели место явления диапедеза, а это, в свою очередь, свидетельствует об изменении проницаемости сосудистой стенки у крыс в условиях стресса. Одновременно существенно уменьшается число лимфоцитов в отпечатке, а нейтрофилы вообще не определяются. Выявленное изменение состава и количества клеток иммунного ответа в отпечатке позволяет полагать, что хронический стресс сопровождается ослаблением механизмов местной защиты слизистой мочевого пузыря от проникновения инфекционных агентов.

Что касается состава и долевого соотношения клеток уротелия в отпечатке, то следует отметить, что с увеличением длительности пребывания животных в условиях хронического стресса в мазках-отпечатках имеет место увеличение доли клеток базального слоя уротелия и очень существенное снижение доли клеток его поверхностного слоя. Среди последних не определялись клетки «баллонного» вида. Доля промежуточных клеток в отпечатках практически не меняется. При этом ошибка средних значений содержания поверхностных и промежуточных клеток уротелия в отпечатках от стрессированных животных была значительно меньше, чем у интактных, индекс зрелости эпителия в мазках-отпечатках слизистой оболочки мочевого пузыря снижался с 75 баллов у интактных крыс до 50 баллов в мазках-отпечатках животных 2-й группы, и до 35 баллов снижалось «значение зрелости» у крыс 3-й группы. Выявленные изменения позволяют предполагать угнетение процесссов пролиферации уротелиоцитов у стрессированных животных. Совокупность всех выявленных изменений, очевидно, делает слизистую мочевого пузыря более рыхлой, чем обычно, и уменьшает эффективность защитных механизмов слизистой мочевого пузыря, что нашло подтверждение при бактериологическом исследовании мочи – у пяти животных 3-й группы выявлена средняя или высокая степень бактериурии.

Анализ состава бактериальной флоры выявил массивный прирост *Escherichia coli* и грамотрицательной аэробной палочки *Acinetobacter sp*. Оба вида бактерий являются патогенными для млекопитающих [12, 13].

Описанные изменения стенки мочевого пузыря происходили на фоне изменений содержания суммарных катехоламинов в эритроцитах. Если у интактных животных содержание суммарных катехоламинов в эритроцитах составляло 1,38–1,67 усл. ед. опт. пл., то у крыс, длительное время находившихся в условиях стресса, содержание повышалось до (1,8±2,1) усл. ед. опт. пл. Результаты исследования позволяют полагать, что в механизме возникновения тканевой гипоксии в стенке мочевого пузыря, возможно, определённую роль играют катехоламины, поскольку уровень катехоламинов может способствовать её возникновению в результате несостоятельности между сниженным кровоснабжением органа и повышенной потребностью в кислороде. В дальнейшем высокое содержание медиаторов может способствовать потере специфической чувствительности рецепторов и ослаблению способности ткани мочевого пузыря реагировать на гормоны.

Выводы

1. При морфологическом исследовании стенки мочевого пузыря крыс, подвергшихся длительному эмоционально-иммобилизационному стрессу, выявлены существенные структурные нарушения.

2. Изменения в тканях мочевого пузыря позволяют полагать, что длительный эмоционально-иммобилизационный стресс влияет на пролиферативную и дифференцировочную активность уротелия, уменьшает сцепленность его клеток, угнетает интенсивность синтеза глюкозаминогликанов; повышает проницаемость сосудистых сте-

нок, меняет интенсивность местных защитных функций иммунных клеток, снижает активность NO-синтазы, вызывает дистрофические изменения мышечной оболочки мочевого пузыря. Совокупность всех этих изменений, возможно, уменьшает эффективность защитных механизмов слизистой мочевого пузыря, во-первых, её антиадгезивную способность, во-вторых, антибактериальную активность, в третьих, её проницаемость. А изменения детрузора могут являться морфологической основой для развития парафункции (гиперактивности) мочевого пузыря.

3. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината препарата Армадин улучшает морфологические характеристики тканей мочевых путей, способствует стимуляции пролиферативных процессов уротелия, повышению активности NO-синтазы в стенке мочевого пузыря, гипертрофии отдельных мышечных волокон детрузора и тем самым сохранению эффективности барьерной функции мочевого пузыря.

Список литературы

1. *Возианов А. Ф.* Воспалительные заболевания мочевых органов / А. Ф. Возианов, Е. И. Карпенко, В. Д. Бейло. – К., 1987. – С. 15–23.
2. Bladder instillation and intraperitoneal injection of Escherichia coli lipopolysaccharide up-regulate cytokines and i NOS in rat urinary bladder / L. E. Ollzon, M. A. Wheer, W. S. Sessa, R. M. Weis // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1998. – Vol. 284. – P. 1203–1208.
3. Adherence of gram-negative uropathogenesis to human uroepithelial ulls / A. W. Bruce, R. C. Chan, D. Pinkerton [et al.] // J. Urologie. – 1983. – Vol. 21, № 8. – P. 293–298.
4. *Лоран О. Б.* Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин / О. Б. Лоран // Урология и нефрология. – 1997. – № 4. – С. 7–14.
5. Стресобмежуючі ефекти фізичних чинників / К. Д. Бабов, О. С. Павлова, А. А. Крокос, И. К. Бабова // Медичні перспективи. – 2001. – Т. VI, № 2. – С. 4–9.
6. *Пшенникова М. Г.* Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патофизиология и эксперим. терапия. – 2001. – № 4. – С. 28–40.
7. *Ноздрачев А. Т.* Анатомия крысы / А. Т. Ноздрачев. – СПб. : Лань, 2001. – С. 137–158.
8. *Кузьмина В. Е.* Функциональные состояния мужских гонад и развитие стресс-реакции / В. Е. Кузьмина // Вестник СамГУ. – Естеств.-научн. серия. – 2007. – Т. 8, № 58. – С. 129–137.
9. *Пирс Э.* Гистохимия / Э. Пирс. – М. : Мир, 1965. – 774 с.
10. *Коржевский Д. Э.* Определение интенсивности НАДФН-диафоразы в головном мозге крыс после фиксации разной длительности / Д. Э. Коржевский // Морфология. – 1996. – Т. 109, № 3. – С. 76–77.
11. Исследование NO-синтазной активности и обнаружение NO-зависимого антибактериального эффекта в первичной культуре клеток эпителия мочевого пузыря лягушки / Е. М. Фок, В. Т. Бахтеева, Е. А. Лаврова [и др.] // Цитология. – 2008. – Т. 50 (10). – С. 893–898.
12. *Джавад-заде М. Д.* Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря / М. Д. Джавад-заде, А. Д. Державин. – М. : Медицина, 1989. – 384 с.
13. *Gospodarek E.* Presence of various Acinetobacter species in urinary tract infections / E. Gospodarek, E. Sieradzka, R. Bugalski // Med. Dosw. Mikrobiol. – 1991. – Vol. 43. – P. 111–118.

Ю.М. Дехтяр, Б.А. Насибуллін, Ф.І. Костев

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ АДАПТАЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

В експерименті на 72 білих безпородних щурах-самцях виконано комплексне дослідження стану стінки сечового міхура при тривалому (60 діб) емоційно-іммобілізаційному стресі. Визначені суттєві структурно-функціональні зміни слизової у вигляді її розпорошення, зниження кількості клітин місцевого імунного захисту, підвищення проникності судинних стінок, зменшення NOS. У м'язовій оболонці сечового міхура визначені дистрофічні зміни та зміни тонусу судин. Встановлені зміни стінки сечового міхура, можливо, зменшують ефективність його захисних механізмів, у тому числі і за рахунок гіпоксії, яка виникає. Введення піддослідним щурам препарату Армадін сприяло поліпшенню досліджених показників, що розглядалося як свідчення збереження бар'єрних функцій.

Ключові слова: *стрес, сечовий міхур, препарат Армадін.*

Yu.N. Dekhtyar, B.A. Nasibullin, F.I. Kostev

ROLE OF VIOLATION ADAPTATION IN PATHOGENESIS OF THE INFLAMMATORY DISEASES OF LOWER URINAR BRADDER

Authors in experiment on 72 white-not purebred male rats have lead complex studying a condition of a wall of a bladder at long (60 day) immobilized-emotional stress. Essential structurally functional variations in the form of it opening decrease in number of cells of local immune protection, increase of permeability vascular sides, and decrease in activity NOS are revealed. In a muscular envelope of a bladder dystrophic variations and variations of a tone of vessels are revealed. The revealed variations of a wall of a bladder probably reduce efficiency of protective mechanisms, including due to occurrence hypoxia. Introduction to experimental rats of preparation Armadin assisted improvement of investigated parameters that was considered by authors as the certificate of conservation of barrier functions.

Key words: *stress, bladder, preparation Armadin.*

Поступила 18.05.11

УДК 612-06:615.256.51+612.017.11+618.11-007.87

Н.І. Горбенко, В.В. Козар, К.В. Таран, О.В. Іванова

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

ВПЛИВ ПОХІДНОГО 17β-ЕСТРАДІОЛУ ПЕ 0607 НА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Досліджено ефект сполуки ПЕ 0607 на рівень С-реактивного білка у сироватці крові щурів із метаболічним синдромом (МС) на тлі гіпоестрогенії. Встановлено, що введення речовини ПЕ 0607 нормалізує концентрацію С-реактивного білка у оваріоектомованих щурів із МС. Отримані результати обґрунтовують перспективність подальшого дослідження похідного 17β-естрадіолу як потенційного засобу для фармакологічної корекції основних складових метаболічних порушень, притаманних постменопаузальному МС.

Ключові слова: *похідне 17β-естрадіолу, дефіцит естрогенів, метаболічний синдром.*

Серцево-судинні захворювання залишаються однією з основних причин смертності у жінок після менопаузи [1]. Значне зростання рівня метаболічних порушень в період постменопаузи дало підставу признати її незалежним предиктором кардіоваскулярної патології [2] і стало підґрунтям для введення спеціального терміну – «постменопаузальний метаболічний синдром» [3].

Встановлено, що можливість розвитку інфаркту міокарда та інсульту за наявності метаболічного синдрому (МС) збільшується втричі, а смертність від серцево-судинних захворювань – вдвічі [4]. Кількість смертей внаслідок серцево-судинних подій у жінок після менопаузи перевищує смертність через онкологічні та інші патології, разом узяті [5].

Важливу роль в патогенезі і прогресуванні МС відіграє імунна дисфункція як результат хронічної активації імунної системи, обумовленої тривалим метаболічним дисбалансом [6]. Встановлено, що патофізіологічні механізми, які лежать в основі розвитку метаболічних порушень, характерних для МС, і сприяють підвищенню ризику серцево-судинних захворювань, включають активацію прозапального каскаду, що, у свою чергу, призводить до розвитку хронічного запалення низької інтенсивності, прокоагулянтного стану, ендотеліальної дисфункції тощо [7].

Останніми роками було показано, що для своєчасної діагностики кардіометаболічного ризику достатньо інформативним є визначення біомаркерів запалення [8], зокрема С-реактивного білка (СРБ), зростання рівня якого корелює зі ступенем прогресування серцево-судинних захворювань [9].

На сьогодні фізіологічна функція СРБ повністю не визначена і його роль в патогенезі кардіоваскулярної патології активно досліджується [10]. Незважаючи на те, що безпосередня участь СРБ в атерогенезі залишається суперечливою [11], не викликає сумніву той факт, що за умов МС рівень СРБ відображає наявність запалення низької інтенсивності та прогресування атеросклерозу, які обумовлені метаболічними порушеннями [12].

Оскільки першопричиною метаболічного дисбалансу у жінок виступає дефіцит естрогенів, патогенетично обґрунтованим було застосування гормональної замісної терапії з метою зниження проявів МС і ризику кардіоваскулярних захворювань. Між тим в результаті проведених широкомасштабних епідеміологічних дослідженнях із застосування гормональної замісної терапії у жінок у постменопаузальний період були отримані несподівані результати, які свідчать про можливість зниження інсулінорезистеності і ризику ЦД 2-го типу у даної категорії жінок, але не підтверджують превентивний і терапевтичний ефект стосовно розвитку серцево-судинних захворювань [13]. Зокрема, відсутність очікуваного впливу пов'язують з несприятливою дією вказаної терапії на коагуляційний гемостаз, функцію ендотелію і з підвищеним ризиком канцерогенезу [14]. Окрім того, в результаті клінічних досліджень було виявлено, що застосовування гормональної замісної терапії у жінок через шість і більше років після настання менопаузи призводить до посилення прозапального стану і атерогенезу [15].

Альтернативним методом профілактики кардіоваскулярної патології у жінок в постменопаузальний період може бути використання сполук з естрогеноподібною активністю без ризику розвитку негативних ефектів, притаманних гормональній замісній терапії.

В Інституті проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського під керівництвом Ф.Г. Яременко було синтезовано сполуку ПЕ 0607 – похідне 17β-естрадіолу. В результаті попередніх досліджень було встановлено, що сполука ПЕ 0607, подібно препарату порівняння 17β-естрадіолу, сприяє поліпшенню толерантності до вуглеводів і чутливості до інсуліну, зниженню абдомінального ожиріння, ендотеліальної дисфункції, але, на відміну від останнього, не стимулює проліферативні процеси в матці оваріоектомованих щурів з МС [16].

Метою даної роботи було дослідження впливу оригінального похідного 17β-естрадіолу – сполуки ПЕ 0607 на концентрацію СРБ в сироватці крові щурів із МС на тлі гіпоестрогенії.

Матеріал і методи. Досліди проведені на тримісячних щурах-самицях популяції Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріоектомії під легким ефірним наркозом. Індукцію МС у оваріоектомованих щурів розпочинали через два тижні після хірургічного втручання шляхом хронічного (протягом двох місяців) надходження фруктози із питною водою в концентрації 200 г/л (високофруктозна дієта – ВФД). Тварини були рандомізовані в чотири групи (n=6): 1-ша – інтактні щури, які знаходилися на стандартному раціоні віварію (інтактний контроль); 2-га – оваріоектомовані щури, які знаходилися на стандартному раціоні віварію (Ов); 3-тя – оваріоектомовані тварини з МС, індукованим ВФД, які отримували плацебо (Ов + МС + плацебо); 4-та – оваріоектомовані тварини з МС, яким вводили сполуку ПЕ 0607 в дозі 0,2 мг/кг на добу внутрішньошлунково за допомогою зонда протягом двох місяців (Ов + МС + ПЕ 0607).

МС у щурів було верифіковано за показниками глюкозного гомеостазу, інсулінорезистентності та масою тіла [16]. Концентрацію СРБ визначали за допомогою розробленого нами латексного діагностикума з чутливістю 1,0 мг/л СРБ [17].

Утримання і маніпуляції з тваринами проводили згідно з положенням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

Статистичний аналіз проведено із застосуванням рангового аналізу варіацій за Крускалом–Уоллісом і апостеріорним порівнянням середніх значень за допомогою критерію Дана. Результати представлені у вигляді медіани (Me) та мінімальних і максимальних дат (min ÷ max). Критичний рівень значущості при перевірці статистичної гіпотези приймали на рівні 0,05.

Результати. Встановлено, що через два місяці експерименту концентрація СРБ у сироватці крові оваріектомованих тварин, які знаходилися на стандартній дієті, вірогідно підвищилася порівняно з показниками інтактних тварин (p≤0,05), таблиця. Індукція МС у щурів з гіпоестрогенією призводила до подальшого зростанням концентрації аналіту не тільки відносно показників у інтактних, але й у оваріоектомованих тварин (p≤0,05).

Вплив сполуки ПЕ 0607 на концентрацію СРБ в сироватці крові оваріоектомованих щурів з МС (n=6)

Група	Концентрація СРБ, мг/л	
	Me	min ÷ max
1-ша (інтактний контроль)	1,5	(1÷2)
2-га (Ов)	5,3*	(4÷8)
3-тя (Ов + МС + плацебо)	8,0*#	(8÷8)
4-та (Ов + МС + ПЕ 0607)	2,0#^	(1÷4)

Примітка. p≤0,05; * у порівнянні з інтактними; # у порівнянні з оваріоектомованими; ^ у порівнянні з групою Ов + МС + плацебо.

Введення сполуки ПЕ 0607 оваріоектомованим щурам з МС призводило до суттєвого зниження концентрації СРБ до рівня, який значуще не відрізнявся від показників групи інтактного контролю.

Обговорення результатів. В останнє десятиріччя стало очевидним, що серцево-судинні захворювання і атеросклероз асоційовані з прозапальним станом, коли зростання біомаркерів запалення не виходить за межі базового рівня. Особливо чітко цей зв'язок простежується для цукрового діабету 2-го типу і МС, зокрема у жінок з гіпоестрогенією [18]. Незважаючи на багатофакторність запальних процесів, які включають коагуляцію, фібриноліз, антиоксидантну і імунну відповідь та гормональну регуляцію, інтегральним маркером запального стану є СРБ, визначення рівня якого дозволяє оцінити ризик розвитку серцево-судинних захворювань у хворого [19].

Нещодавно завершені клінічні дослідження Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS) показали, що рівень СРБ має позитивну кореляцію з такими показниками МС, як індекс маси тіла, об'єм талії, гіпертензія, тригліцериди, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької густини, глікемія та інсулінемія натще, тоді як зворотний зв'язок відмічали з холестерином ліпопротеїдів високої густини та індексом чутливості до інсуліну [20].

Для більш раннього виявлення пацієнтів, що становлять групу ризику стосовно кардіоваскулярних захворювань, важливим є визначення базових концентрацій СРБ, які не перевищують 10 мг/л. Вважають, що рівень СРБ <1 мг/л свідчить про мінімальний, 1 – 3 мг/л – про середній і > 3 мг/л – про більш високий ризик розвитку серцево-судинних подій [21].

В результаті проведених досліджень встановлено, що оваріоектомія призводить до підвищення концентрації СРБ у 3,5 раза порівняно з групою інтактних тварин навіть у щурів без МС. Отримані результати свідчать про безпосередній вплив дефіциту естрогенів на рівень зазначеного маркера запального процесу. У той же час показано, що поєднання гіпоестрогенії з МС супроводжується подальшим зростанням концентрації СРБ (в 5,3 раза відносно інтактних тварин, $p \leq 0{,}05$) внаслідок посилення імунного дисбалансу та прозапального стану.

Введення сполуки ПЕ 0607 нормалізувало рівень СРБ у сироватці крові оваріоектомованих щурів із МС, що, можливо, обумовлено не лише протективним ефектом досліджуваної речовини стосовно розвитку інсулінорезистентності й асоційованих метаболічних порушень [16], але й наявністю у неї протизапальних властивостей.

Виявлене зростання концентрації СРБ (в межах базового рівня) в сироватці крові оваріоектомованих щурів може свідчити про розвиток хронічного запального процесу низької інтенсивності за умов гіпоестрогенії, який посилюється при її сполученні з МС.

Таким чином, наявність нормалізуючого ефекту сполуки ПЕ 0607 щодо концентрації СРБ у поєднанні з гальмуванням метаболічних проявів синдрому інсулінорезистентності на тлі дефіциту естрогенів [16] свідчить про доцільність її подальшого дослідження як потенційного засобу для корекції постменопаузального МС.

Висновки

1. Дефіцит естрогенів є самостійним чинником підвищення концентрації СРБ у сироватці крові щурів. Поєднання гіпоестрогенії та високофруктозної дієти характеризується більш виразними змінами концентрації СРБ, що вказує на посилення прозапального стану за умов метаболічного синдрому.

2. Застосування похідного 17β-естрадіолу ПЕ 0607 нормалізує концентрацію СРБ у сироватці крові оваріоектомованих щурів із МС, що свідчить про перспективність подальшого дослідження сполуки як потенційного засобу для зниження виразності прозапального стану за умов постменопаузального метаболічного синдрому.

Список літератури

1. Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study / R. Heidari, M. Sadeghi, M. Talaei [et al.] // Diabeto Metab. Syndr. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 59–63.

2. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study / D. Kuh, C. Langenberg, R. Hardy [et al.] // BJOG. – 2005. – Vol. 112, № 4. – P. 476–485.

3. Multimarker prediction of coronary heart disease risk: the women's health initiative / H. C. Kim, P. Greenland, J. E. Rossouw [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55, № 19. – P. 2080–2091.

4. *Jackson G.* Gender differences in cardiovascular disease prevention / G. Jackson // Menopause Int. – 2008. – Vol. 14. – P. 13–17.

5. *Wong N. D.* Metabolic syndrome: cardiovascular risk assessment and management / N. D. Wong // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2007. – Vol. 7, № 4. – P 259–272.

6. *Heilbronn L. K.* Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity / L. K. Heilbronn, L. V. Campbell // Curr. Pharm. Des. – 2008. –Vol. 14, № 12. – P. 1225–1230.

7. Inflammatory markers and progression of subclinical atherosclerosis in healthy postmenopausal women (from the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) / H. N. Hodis, J. A. St. John, M. Xiang [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101, № 8. – P. 1131–1133.

8. *Goldberg R. B.* Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications / R. B. Goldberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94, № 9. – P. 3171–3182.

9. Highly sensitive C-reactive protein and male gender are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome and an acute coronary event / C. M. Monteiro, L. F. Pinheiro, M. C. Izar [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2010. – Vol. 43, № 3. – P. 297–302.

10. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force / D. I. Buckley, R. Fu, M. Freeman [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 151, № 7. – P. 483–495.

11. *Wensley F.* C-Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC), Association between C-reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data / F. Wensley, P. Gao // BMJ. – 2011. – Vol. 342, № 2. – P. 548–556.

12. *Genest J.* C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? / J. Genest // Can. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 41–44.

13. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement / R. J. Santen, D. C. Allred, S. P. Ardoin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 7, № 11. – P.1–66.

14. *Rosano G. M.* Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? / G. M. Rosano, C. Vitale, M. Fini // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1092, № 12. – P. 341–348.

15. Interleukin-6 and flow-mediated dilatation as markers of increased vascular inflammation in women receiving hormone therapy / C. Vitale, A. Cornoldi, O. Gebara [et al.] // Menopause. – 2005. – Vol. 12, № 5. – P. 552–558.

16. Протективний ефект похідного естрадіолу ПЕ 0607 щодо розвитку метаболічних проявів синдрому інсулінорезистентності, індукованого високофруктозною дієтою у оваріектомованих щурів / К. В. Таран, Н. І. Горбенко, О. В. Іванова, Ф. Г. Яременко // Пробл. ендокр. патол. – 2001. – № 1. – С. 32–39.

17. Пат. 38911 UA, МПК G01N 33/544 (2009). Спосіб визначення концентрації С-реактивного білка експрес-методом / В. В. Козар, М. Я. Кудря ; заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України». – № u200810068 ; заявл. 04.08.08 ; опубл. 26.01.09, Бюл. № 2. – 6 с.

18. *Monteiro R.* Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome / R. Monteiro, I. Azevedo // Mediators. Inflamm. – 2010. Електронний ресурс: 2010: 289645.

19. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / V. Nambi, R. C. Hoogeveen, L. Chambless [et al.] // Stroke. – 2009 – Vol. 40, № 2. – P. 376–81.

20. *Devaraj S.* Human C-reactive protein and the metabolic syndrome / S. Devaraj, U. Singh, I. Jialal // Curr. Opin. Lipidol. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 182–189.

21. *Ridker P. M.* Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis / P. M. Ridker, J. D. Silvertown // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, № 8. – P. 1544–1551.

Н.И. Горбенко, В.В. Козарь, К.В. Таран, О.В. Иванова

ВЛИЯНИЕ 17β-ЭСТРАДИОЛА ПЕ 0607 НА УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Исследован эффект вещества ПЕ 0607 на уровень СРБ в сыворотке крови крыс с МС в условиях гипоэстрогении. Установлено, что введение вещества ПЕ 0607 нормализует концентрацию СРБ у овариоэктомированных крыс с МС. Полученные результаты обусловливают перспективность дальнейшего исследования производного 17β-эстрадиола в качестве потенциального вещества для фармакологической коррекции основних составляющих метаболических нарушений, свойственных постменопаузальному МС.

Ключевые слова: *производное 17β-эстрадиола, дефицит эстрогенов, метаболический синдром.*

N.I. Gorbenko, V.V. Kozar, K.V. Taran, O.V. Ivanova

IMPACT OF 17β-ESTRADIOL DERIVATIVE PE 0607 ON THE SERUM LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN IN RATS WITH EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

The effect of compound PE 0607 on the serum level of CRP in rats with metabolic syndrome and hypoestrogenia has been investigated. It has been revealed that the administration of the compound PE 0607 normalize the concentration of CRP in the ovariectomized rats with metabolic syndrome. These results justify the perspectives of compound 17β-estradiol as a potential agent for the pharmacological correction of postmenopausal metabolic syndrome components.

Key words: *17β-estradiol derivative, estrogen deficiency, metabolic syndrome.*

Поступила 15.07.11

УДК 612.017.1:616.61-092]:616.61-002-019

Л.Г. Доцюк, І.Г. Кушнір

Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича

ПОКАЗНИКИ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕФРИТІ ПІД ВПЛИВОМ СЕЛЕГІЛІНУ – СЕЛЕКТИВНОГО ІНГІБІТОРА МОНОАМІНОКСИДАЗИ-В

В дослідах на щурах з експериментальним нефритом показано, що нирка зберігає здатність підтримувати циркадіанний ритм функціонального стану. Блокада селегіліном активності моноаміноксидази-В приводить до депресії показників екскреторної функції нирок і згладжування параметрів циркадіанного ритму.

Ключові слова: *циркадіанний ритм, експериментальний нефрит, селегелін.*

Сулемова нефропатія за своїми морфологічними і функціональними показниками є адекватною моделлю патології нирок як у співставленні з клінічним, так і експериментальним пуроміциновим і адріаміциновим нефритом [1–5]. В патогенезі порушень функціонального стану нирок при експериментальному нефриті розвиваються розлади гломерулотубулярного балансу [6] в результаті переважного пошкодження епітелію проксимальних канальців [7] та у зв'язку з більшою стабільністю епітелію дистальних канальців [8]. Констатовано, що на 6-й день нефриту знижувалися кліренс ендогенного креатиніну і транспорт натрію і води в проксимальному канальці на тлі посилення ретенції натрію в дистальному канальці [9]. Серед факторів, що зумовлюють порушення гломерулотубулярного балансу при нефриті, важлива роль належить біогенним амінам: серотоніну [10, 11] і дофаміну [12].

Основною метою даної роботи було дослідження можливої ролі дофаміну в механізмах підтримання циркадіанного ритму гломерулотубулярного і тубулотубулярного балансу при експериментальній сулемовій нефропатії.

Матеріал і методи. Досліди проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 140–180 г. За 10 днів до дослідження тварин утримували на постійному харчовому раціоні (зерно) з вільним доступом до 1%-вого розчину натрію хлориду на водопровідній воді для компенсації низьконатрієвого раціону. Експериментальний нефрит викликали підшкірним введенням через день розчину сулеми в дозі 1 мг/кг в об'ємі 0,5 мл. Через 24 години після 5-го введення сулеми тварин брали в дослід. Селегілін – селективний інгібітор моноаміноксидази-В вводили в день експерименту внутрішньочеревно о 9.00 та 21.00 в дозі 2,5 мг/кг. Для отримання форсованого діурезу тваринам вводили зондом в шлунок 1%-вий розчин етанолу в об'ємі 5 % від маси тіла. Діурез збирали в спеціальних обмінних клітках за 2 години в середині дня (з 11.00 до 13.00) і в середині ночі (з 23.00 до 1.00).

В плазмі крові і сечі тварин досліджували концентрацію ендогенного креатиніну колориметрично з пікриновою кислотою та іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії. Титровані кислоти і солі амонію в сечі визначали за методикою С.І. Рябова з співавт. [13]. Цифровий матеріал було проаналізовано з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Параметри екскреторної функції нирок при експериментальному нефриті до та після введення селегіліну наведені в табл. 1.

Із даних, наведених в табл. 1, видно, що при експериментальному нефриті (групи порівняння I–III) зберігається циркадіанний ритм екскреторної функції нирок з розвитком акрофази більшості показників у темнову фазу добового циклу. Під впливом селегіліну розвивається десинхроноз функції нирок (групи порівняння II–IV): знижу-

Таблиця 1. Параметри екскреторної функції нирок при експериментальному нефриті до і після введення селегіліну на тлі звичайного освітлення та форсованого діурезу (M±m)

Показник	Значення параметрів у години дослідження			
	11.00–13.00		23.00–1.00	
	до введення селегіліну I гр.	після введення селегіліну II гр.	до введення селегіліну III гр.	після введення селегіліну IV гр.
Діурез, мл/год	3,97±0,14	4,10±0,42	4,50±0,19 $p_1<0,05$	4,16±0,60
Екскреція				
креатиніну, мкМоль/год	3,88±0,09	4,29±0,22	4,55±0,13 $p_1<0,05$	3,30±0,39 $p_2=0,05$; $p_4<0,05$
іонів натрію, мкекв/год	176,2±35,0	220,4±25,6	327,3±13,6 $p_1<0,01$	146,2±15,7 $p_2<0,05$; $p_4<0,05$
іонів калію, мкекв/год	8,3±1,5	68,2±14,7 $p_3<0,01$	10,8±0,6 $p_1<0,05$	56,5±11,0 $p_4<0,05$
титрованих кислот, мкМоль/год	15,6±1,3	16,10±3,44	18,50±3,22	14,30±3,32
амонію, мкМоль/год	87,5±3,5	46,40±3,51 $p_3<0,01$	106,00±3,72 $p_1<0,05$	40,80±4,53 $p_4<0,01$
білка, мг/год	4,42±0,15	–	5,50±0,22	4,72±0,82
Число спостережень	12	6	12	6

Примітка. p_1 – ступінь достовірної різниці між тваринами I і III груп; p_2 – між тваринами II і IV груп; p_3 – між тваринами I і II груп; p_4 – між тваринами III і IV груп.

Тут і в табл. 2.

ються показники екскреції ендогенного креатиніну та іонів натрію в нічні години на тлі відсутності змін діурезу, каліурезу та виведення з сечею кислих валентностей.

При оцінці питомої ваги клубочкових і канальцевих механізмів у патогенезі виявленого десинхронозу циркадіанного ритму функції нирок проведено визначення гломерулотубулярного і тубулотубулярного балансу (табл. 2).

даного електроліту, що і зумовлювало наутрійурез (групи порівняння I–III). Після введення селегіліну швидкість гломерулярної фільтрації мала тенденцію до зниження, фільтраційний заряд натрію зменшувався на тлі падіння проксимальної реабсорбції натрію, що характерно для ефектів підвищеного рівня дофаміну [14].

Отримані дані дозволяють заключити, що при експериментальному нефриті нирка зберігає здатність підтримувати циркадіанний ритм. Селективний інгібітор моноамінооксидази-B селегілін викликає депресію параметрів екскреторної функції нирок як в світлову, так і в темнову фази добового циклу.

Таблиця 2. Вплив селегеліну на показники гломерулотубулярного і тубулотубулярного балансу в нефроні щурів при експериментальному нефриті до і після введення селегеліну на тлі звичайного освітлення та форсованого діурезу (M±m)

Показник	Значення параметрів у години дослідження			
	11.00–13.00		23.00–1.00	
	до введення селегіліну I гр.	після введення селегіліну II гр.	до введення селегіліну III гр.	після введення селегіліну IV гр.
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	320,3±7,4	349,8±18,5	371,9±10,9 $p_1<0,05$	271,0±32,1 $p_2=0,05$
Канальцева реабсорбція води, %	89,71±0,26	90,42±0,73	89,80±0,02 $p_1<0,01$	86,41±2,24
Фільтраційний заряд іонів натрію, мкекв/хв	48,80±1,13	53,30±2,82	56,70±1,67 $p_1<0,05$	41,3±4,9 $p_2=0,05$
Реабсорбція іонів натрію, %	97,06±0,57	96,58±0,36 $p_3=0,05$	95,22±0,98 $p_1<0,01$	96,88±0,41
Дистальний транспорт натрію, мкекв/хв	3,58±0,23	3,33±0,50	3,10±0,21 $p_1=0,01$	4,07±0,74
Проксимальний транспорт натрію, мкекв/хв	43,70±8,32	56,70±1,67	34,50±7,91 $p_1<0,01$	36,00±4,55 $p_2<0,05$
Число спостережень	12	6	12	6

У інтактних тварин в темнову фазу добового циклу підвищувались швидкість клубочкової фільтрації і фільтраційний заряд натрію на тлі зниження дистальної і підвищення проксимальної реабсорбції

Список літератури

1. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria / M. Jeansson, K. Bjorck, O. Tenstad, B. Haraldsson // J. Am. Soc. Nephrology. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 114–122.
2. Adriamycin nephropathy. A failure of endothelial progenitor cell-induced repair / K. Yasuda, H.-C. Park, B. Ratliff [et al.] // Am. J. Pathology. – 2010. – Vol. 176, № 18. – P. 1685–1695.
3. *Deschenes G.* Collecting duct Na+/K+-ATPase activity is correlated with urinary sodium excreation in rat nephritic syndromes / G. Deschenes, A. Doucet // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 1, № 4. – P. 604–615.
4. *Kerjaschki D.* Molecular mechanisms of glomerular ingury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis) / D. Kerjaschki, T. J. Neale // J. Am. Soc. Nephrol. – 1996. – Vol. 7, № 12. – P. 2518–2526.
5. Regulation of the proximal tubular sodium/proton Exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN) – induced nephrotic syndrome / V. Besse-Eschman, J. Klisic, V. Niet [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13, № 9. – P. 2199–2206.
6. *Tompson S. C.* Glomerulotubular balance, tubuloglomerulo feedback, and salt homeostasis / S. C. Tompson, R. C. Blantz // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19, № 12. – P. 2272–2275.
7. Proximal tubular injuri attenuates outer medullary hypoxic damage: studies in perfused rat kidneys / S. N. Heyman, A. Shina, M. Brezis, S. Rosen // Exp. Nephrol. – 2002. – Vol. 10, № 4. – P. 259–266.
8. *Gobe G. C.* Distal tubular epithelial cells of the kidney: potential suppor for proximal tubular cell survival after renal injury / G. C. Gobe, D. W. Jonson // Int. J. Biochem. – 2007. – Vol. 39, № 9. – P. 1551–1561.
9. Mechanisms of tubular volume retention in immune-mediated glomerulonephritis volume retention in acute GN / J. Gadau, H. Peters, Ch. Kastner [et al.] // Kidney international. – 2009. – Vol. 75, № 7. – P. 699–710.
10. *Кокощук Г. И.* Динамика изменения содержания серотонина в почках и крови в сопоставлении с деятельностью почек при экспериментальном нефрите / Г. И. Кокощук // Пат. физиология. – 1972. – № 6. – С. 44–47.
11. Role serotonin in nephrotoxic serum nephritis in WKY rats / H. Kanai, K. Hiromura, T. Kuroiwa [et al.] // J. Lab. and Clin. Medicine. – 2009. – Vol. 72, № 7. – P. 699–710.
12. Renal dopaminergic mechanisms in renal parenchymal diseases and hypertension / M. Pestana, H. Jardin, F. Correia [et al.] // Nephrol. Dial Transplant. – 2001. – Vol. 16, № 1. – P. 53–59.
13. *Рябов С. И.* Диагностика болезней почек / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин, Б. Б. Бондаренко. – Л. : Медицина, 1979. – 255 с.
14. *Sampaia-Maia B.* Blunted renal dopaminergic system activity in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome / B. Sampaia-Maia, M. Moreria-Rodrigues, M. Pestana // Oxford J. Med. Nephrol. Dialysis Transplantation. – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 314–323.

Л.Г. Доцюк, И.Г. Кушнир

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСОТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРИТЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ СЕЛЕГИЛИНА – СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА МОНОАМИНОКСИДАЗЫ-В

В опытах на крысах с экспериментальным нефритом показано, что почка сохраняет способность поддерживать циркадианный ритм функционального состояния. Блокада селегилином активности моноаминоксидазы-В приводит к депрессии показателей экскреторной функции почек и сглаживанию параметров циркадианного ритма.

Ключевые слова: *циркадианный ритм, экспериментальный нефрит, селегелин.*

L.G. Dotsyuk, I.G. Kushnir

PARAMETERS OF CIRCADIAN RHYTHM KIDNEY BY EXPERIMENTAL NEPHRITIS IN ANDER INFLUENCE OF SELEGELIN – SELECTIVE INHIBITOR MONOAMINEOXIDASE-B ACTIVITY

In experiments on rats with experimental nephritis was established, that circadian rhythm kidney function has continue. Blocking monoamineoxidase-B activity by selegiline lead to the depression of parameters excretory kidney function and smoothing of circadian rhythm.

Key words: *circadian rhythm, experimental nephritis, selegelin.*

Поступила 20.09.11

УДК 599.537:574.23:591.28

И.В. Масберг, О.И. Попова, О.Н. Вербицкий

Центр спасения морских млекопитающих, г. Евпатория, Украина
Детский специализированный клинический санаторий «Искра»
МЗ Украины, г. Евпатория
Технион, Израильский технологический институт, г. Хайфа, Израиль

НЕЙТРОФИЛЬНО-ЛИМФОЦИТАРНОЕ ОТНОШЕНИЕ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СТРЕССА У ЧЕРНОМОРСКИХ ДЕЛЬФИНОВ. ЧАСТЬ I

Изучали развитие хронического стресса у черноморских дельфинов, разделённых на две группы: участвующих в представлениях (без тактильного контакта с незнакомыми людьми) и участвующих в дельфинотерапии (с вынужденным тактильным контактом с незнакомыми людьми) посредством оценки динамики нейтрофильно-лимфоцитного отношения в крови дельфинов. Отсутствие тактильного контакта дельфинов с людьми не сопровождалось достоверными изменениями в исследуемых показателях, тогда как при вынужденном тактильном контакте регистрировали достоверное увеличение ($p<0{,}0165$) нейтрофильно-лимфоцитарного отношения у дельфинов параллельно с увеличением сеансов дельфинотерапии. Это свидетельствует о развитии хронического стресса у животных.

Ключевые слова: *дельфинотерапия, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, хронический стресс.*

Стресс определяется как состояние дисгармонии или угрозы гомеостаза [1]. Он может быть как острым (в течение нескольких секунд, минут), так и хроническим (в течение нескольких дней, месяцев) [2]. За последние 25 лет накоплен убедительный экспериментальный материал по диагностической ценности нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО) в крови в качестве показателя острого и хронического стрессов у позвоночных, где увеличение НЛО указывало на высокий глюкокортикоидный уровень в крови [3]. Однако в данной работе рассматривается только один пример острого стресса в результате введения дексаметазона дельфину [4]. Кроме того, захват дельфинов сопровождался также увеличением НЛО в крови [5, 6]. Основываясь на результатах, полученных при оценке акклиматизации дельфинов в первый год жизни в неволе [7], мы предположили, что НЛО является надёжным показателем хронического стресса у дельфинов.

В научной литературе нет исследований, посвящённых диагностике хронического стресса по показателям крови у дельфинов, участвующих в дельфинотерапии. В то же время известно, что длительные тактильные контакты, особенно с незнакомыми людьми, что характерно для дельфинотерапии, могут вызывать хронический стресс у дельфинов.

Целью настоящей работы является изучение динамики НЛО в крови как биологического показателя, отражающего степень хронического стресса у дельфинов, участвующих в дельфинотерапии.

Материал и методы. Семь клинически здоровых взрослых черноморских дельфинов, срок содержания которых в неволе составлял шесть лет, были обследованы в крытых бассейнах Евпаторийского дельфинария (1-я группа: два самца и одна самка (n_1=3); объём бассейна 890 м^3, глубина 4 м; морская вода из скважины, солёность 17 ‰) и Центра спасения и реабилитации морских млекопитающих на оз. Донузлав, западный Крым (2-я группа: три самца и одна самка (n_2=4); объём бассейна 800 м^3, глубина 5 м; морская вода из озера, солёность 18 ‰), где они находились с февраля по апрель 2008 г. С мая по август животные находились непосредственно на оз. Донузлав в естественных бассейнах с аналогичным обьёмом воды. При прочих примерно равных условиях дельфины 1-й группы ежедневно интенсивно тренировались или участвовали в демонстрационной программе (прыжки, упражнения с мячом, кольцами и т. д.). В то же время дельфины 2-й группы подвергались значительно меньшей физической нагрузке (закрепление навыков плавания с людьми (квазистатические нагрузки и участие в дельфинотерапии с вынужденным тактильным контактом с незнакомым человеком). Дельфинотерапия подразделялась на два вида: I – с детьми, имеющими диагноз, например, аутизм или детский церебральный паралич; II – со здоровыми детьми. В 1-й группе с февраля по апрель преобладали тренировки, тогда как с мая по август – демонстрационные программы. Во 2-й группе с февраля по апрель преобладали тренировки, тогда как с мая по август – сеансы дельфинотерапии обоих видов (табл. 1).

Образцы крови отбирали из вен хвостового плавника с соблюдением правил асептики и антисептики. Пробы исследовали в клинико-диагностической лаборатории реанимации и интенсивной терапии (г. Евпатория). Подсчёт нейтрофилов и лейкоцитов проводили в окрашенном мазке крови [8]. Забор крови осуществляли в последний или предпоследний день каждого месяца.

При статистической обработке результатов для того, чтобы решить, какие параметрические или непараметрические методы являются корректными, при условии $N=n_1+n_2+n_i>15$, где n – количество наблюдаемых обьектов в группе, N – общее количество наблюдений, независимые выборки оценивали по тесту Левене, зависимые – по тесту Моучли. Если тест Левене показывал нарушение гомогенности дисперсий, то использовали критерий Крускала и Уоллиса [9] с единственным ограничением: количество наблюдаемых обьектов в группе $n>5$, количество групп $k>2$ при $N>15$. Если тест Моучли показывал нарушение сферичности, то использовали тест Фридмана [10] с единственным ограничением: если количество наблюдаемых обьектов в группах $n_1=3$, $n_2=4$, то количество повторных измерений (зависимых групп) должно быть $k>5$ с целью выполнения условия $N>15$ [7].

Если при $N=n_1+n_2\leq15$ имелось равенство дисперсий, то использовали двухвыборочный t-тест Стьюдента. При выявлении достоверных различий в парах внутри каждой группы использовали критерий Тьюки с целью множественного сравнения, между какими парами достоверные различия существуют.

Если использовали непараметрические методы, то результаты представляли как медиану (Me) и диапазон межквартилей $ДМ_{[75\ 25]}$. Если использовали параметрические методы, то результаты представляли как среднюю величину (Mean) и стандартное отклонение (SD). Достоверность определяли при $p\leq0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Сравнение физических параметров дельфинов не выявило достоверных изменений между группами (табл. 2).

В 1-й и 2-й группах индивидуальное сравнение нейтрофилов, лимфоцитов и НЛО в крови не выявило достоверных различий (табл. 3).

Динамика содержания нейтрофилов, лимфоцитов и НЛО в пределах семи месяцев

Таблица 1. Двигательная активность дельфинов в группах с февраля по август 2008 г.

Вид занятий и группа	Активность, ч/день						
	февр.	март	апр.	май	июнь	июль	авг.
Тренировки							
1-я	2	2	2	1	1	0	0
2-я	2	2	1	1	0	0	0
Демонстрационная программа							
1-я	–	1	1	2	3	4	4
Дельфинотерапия I							
2-я	0	1	1	1,5	3	3	3
Дельфинотерапия II							
2-я	0	0	0	1	1,5	4	4

Примечание. В августе данные об активности дельфинов 2-й группы представлены с 1 по 20, с 21 до момента забора крови (31) дельфины этой группы не участвовали в обоих видах дельфинотерапии.

Таблица 2. Средние величины (Mean) ± стандартное отклонение (SD) физических параметров дельфинов

Параметр	Дельфины						
	1-я группа			2-я группа			
	Ян	Гамма	Боня	Игмас	Дарт	Граф	Гера
Возраст, лет	13	12	5	12	13	17	6
Mean±SD	10,0±4,4			12,0±4,6			
Масса, кг	230	200	120	190	220	220	180
Mean±SD	183±57			203±21			
Длина, м	2,54	2,38	2,43	2,48	2,65	2,60	2,34
Mean±SD	2,45±0,08			2,52±0,14			

Примечания: 1. Достоверность определялась при $p \le 0{,}05$.
2. Дисперсии были равны $p > 0{,}05$.

Таблица 3. Содержание нейтрофилов, лимфоцитов и их отношение (НЛО) в крови у дельфинов 1-й и 2-й групп (с февраля по август 2008 г.), представленные как медиана (Me) и ДМ$_{[75\ 25]}$

Параметр	Дельфины								
	1-я группа			p	2-я группа				p
	Ян	Гамма	Боня		Игмас	Дарт	Граф	Гера	
	Нейтрофилы $\times 10^9$/л								
Me	3,32	3,08	4,24	0,0616	3,60	4,59	3,35	3,69	0,2826
ДМ$_{[75\ 25]}$	0,24	0,90	1,91		1,94	2,25	1,66	1,96	
	Лимфоциты $\times 10^9$/л								
Me	1,24	1,22	0,97	0,6622	1,58	1,10	1,28	1,56	0,1109
ДМ$_{[75\ 25]}$	0,51	0,39	1,02		0,82	1,06	0,37	1,02	
	НЛО								
Me	3,00	2,13	5,00	0,2907	1,48	3,10	3,40	2,75	0,1698
ДМ$_{[75\ 25]}$	1,08	0,63	4,02		1,47	7,80	1,16	3,13	

Примечание. Оценку индивидуальных различий между дельфинами определяли по критерию Крускала и Уоллиса. Достоверность определяли при $p \le 0{,}05$.

представлена в табл. 4. Во 2-й группе с помощью теста Фридмана выявлено наличие достоверных различий внутри группы по показателю нейтрофилов и НЛО в крови. Сравнение динамики нейтрофилов с помощью критерия Тьюки показало, что три пары из 21-й достоверно различались между собой. Интересно, что достоверные различия были выявлены между февралём и маем, февралём и июнем, февралём и июлем, что отражает тот факт, что в феврале дельфины 2-й группы не участвовали в дельфинотерапии. Исключением является февраль – август. Отсутствовали достоверные различия между февралём и августом, возможно, из-за того, что 10 дней, предшествующие забору крови в августе, дельфины 2-й группы не участвовали в дельфинотерапии. В этой группе попарное сравнение НЛО показало достоверные различия в шести парах из 21. Анализ парных сравнений показал, что пары месяцев, которые дали достоверные различия, качественно отличаются по количеству сеансов дельфинотерапии. Лимфоциты у дельфинов 2-й группы достоверно не отличались между собой в пределах семи месяцев. У дельфинов 1-й группы ни один из исследуемых показателей достоверно не изменялся.

Мы предполагаем, что одним из способов защиты от хронического стресса у дельфинов во время дельфинотерапии является предварительный визуальный контакт, который предшествует тактильному [11–13].

Таблица 4. Содержание нейтрофилов, лимфоцитов и их отношение (НЛО) в крови у дельфинов 1-й и 2-й групп во время семимесячного наблюдения

Группа	Параметр	Значения параметров							
		февр.	март	апр.	май	июнь	июль	авг.	p
		Нейтрофилы $\times 10^9$/л							
1-я	МЕ	2,86	3,70	3,42	3,65	3,14	5,24	3,36	0,3208
	$ДМ_{[75\ 25]}$	0,86	0,84	0,79	3,82	1,10	2,00	1,04	
2-я	МЕ	2,75	2,86	4,14	5,18	4,97	4,19	3,43	0,0113^
	$ДМ_{[75\ 25]}$	1,11	0,73	1,84	1,57	1,37	1,96	0,67	
Сравнение*		(2:5) (2:6) (2:7)							
		Лимфоциты $\times 10^9$/л							
1-я	МЕ	0,97	1,34	1,22	1,52	1,51	0,95	1,28	0,5083
	$ДМ_{[75\ 25]}$	0,11	0,53	0,41	0,83	0,68	0,20	1,32	
2-я	МЕ	1,46	1,97	1,78	1,23	1,43	0,96	1,02	0,0596
	$ДМ_{[75\ 25]}$	0,65	0,65	0,64	0,73	0,27	0,55	0,86	
		НЛО							
1-я	МЕ	2,96	2,38	2,76	2,23	2,07	5,00	2,62	0,7534
	$ДМ_{[75\ 25]}$	1,09	0,82	2,36	6,59	3,44	1,73	3,01	
2-я	МЕ	1,93	1,53	2,14	4,39	3,56	4,22	3,26	0,0165^
	$ДМ_{[75\ 25]}$	1,56	0,87	1,96	6,12	1,67	6,78	1,07	
Сравнение*		(2:6) (2:7) (3:5) (3:6) (3:7) (3:8)							

Примечание. Оценку при повторных наблюдениях выполняли по тесту Фридмана^, множественное сравнение – по критерию Тьюки*. Достоверность определяли при p≤0,05.

Таким образом, согласно показателю нейтрофильно-лимфоцитарного отношения в крови, дельфинотерапия сопровождалась развитием хронического стресса у черноморских афалин, которые являлись участниками дельфинотерапии.

Список литературы

1. Метод морфологических исследований элементов крови: дифференциальным подсчётом лейкоцитарной формулы в процентах. Об унификации клинико-лабораторных методов исследований. Приказ МЗ СССР № 1175 от 21.11.1979 г.

2. *Chrousos G. P.* The concepts of stress and stress disorders / G. P. Chrousos, P. W. Gold // J. Am. Veterinary Med. Association. – 1992. – Vol. 267. – P. 1244–1252.

3. *Davis A. K.* The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists Functional Ecology / A. K. Davis, D. L. Maney, J. C. Maerz. – 2008. – Vol. 22. – P. 760–772.

4. *Friedman M.* The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance / M. Friedman // J. Amer. Statist. Assoc. – 1937. – Vol. 32, № 200. – P. 675–701.

5. *Jones R. B.* Fear and adaptability in poultry: insights, implications and imperatives / R. B. Jones // World's Poult. Sci. J. – 1996. – Vol. 52, № 2. – P. 131–173.

6. *Kruskal W. H.* Use of ranks in one-criterion variance analysis / W. H. Kruskal, W. A. Wallis // J. Am. Stat. Assoc. – 1952. – Vol. 47, № 260. – P. 583–621.

7. *Martin L.* Tables for the Friedman rank test / L. Martin, R. Leblannc, N. K. Toan // Can. J. Stat. – 1993. –Vol. 21, № 1. – P. 39–43.

8. ONR Workshop. Effects of Stress on Marine Mammals. – Arlington, VA, 4–5 November 2009. – 51 p.

9. *Reidarson T. H.* Hematologic, Biochemical, and Endocrine Effects of Dexamethasone on Bottlenose Dolphins (Tursiops truncatus) / T. H. Reidarson, J. F. McBain // J. Zoo Wildl Med. – 1999. – Vol. 30. – P. 310–312.

10. *Sokolova O. V.* Some immunologicl and biochemical indices of the Black Sea bottlenose dolphin (Tursiops truncatus) during adaptation to the captivity conditions / O. V. Sokolova // Doklady Akademii Nauk. – 2004. – Vol. 395, № 4. P. 149–153.

11. *St. Aubin D. J.* Adaptive changes in hematologic and plasma chemical constituents in captive beluga whales, Delphinapterus Zeucas / D. J. St. Aubin, J. R. Geraci // Canad. J. Fisheries and Aquatic Sciences. – 1989. – Vol. 46. – P. 796–803.

12. *Thomson C. A.* Cortisol, aldosterone, and leucocytes in the stress response of bottlenose dolphins, Tursiops truncatus / C. A. Thomson, J. R. Geraci // Canad. J. Fisheries and Aquatic Sciences 1986. – Vol. 43. – P. 1010–1016.

13. The effects of regular visual contact with human beings on fear, stress, antibody and growth responses in broiler chickens / I. Zulkifli, J. Gilbert, P. K. Liew, J. Ginsos // Appl. Anim. Behav. Sci. – 2002. – Vol. 79, № 2. – P. 103–112.

І.В. Масберг, О.І. Попова, О.Н. Вербицький

НЕЙТРОФІЛЬНО-ЛІМФОЦИТАРНЕ ВІДНОШЕННЯ ЯК ПОКАЗНИК СТРЕСУ В ЧОРНОМОРСЬКИХ ДЕЛЬФІНІВ. Ч. 1

Вивчали розвиток хронічного стресу у чорноморських дельфінів, розділених на дві групи: що беруть участь у виставах (без тактильного контакту з незнайомими людьми) і що беруть участь у дельфінотерапії (з вимушеним тактильним контактом з незнайомими людьми) за допомогою оцінки динаміки нейтрофільно-лімфоцитарного відношення в крові дельфінів. Відсутність тактильного контакту дельфінів з людьми не супроводжувалась достовірними змінами в досліджуваних показниках, тоді як при вимушеному тактильному контакті реєстрували достовірне збільшення ($p<0,0165$) нейтрофільно-лімфоцитарного відношення у дельфінів паралельно зі збільшенням сеансів дельфінотерапії. Це свідчить про розвиток хронічного стресу у тварин.

Ключові слова: *дельфінотерапія, нейтрофільно-лімфоцитарне відношення, хронічний стрес.*

I.V. Masberg, O.I. Popova, O.N. Verbitsky

RATIO OF NEUTROPHILS TO LYMPHOCYTES AS AN INDEX OF STRESS IN THE BLACK SEA BOTTLE-NOSED DOLPHINS. P. 1

It was studied the chronic stress development in the Black Sea bottle-nosed dolphin by means of assessment of the ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR) in blood. The dolphins were divided into two groups: participating in representations (without tactile contact to strangers) and participating in Dolphin-assisted therapy (with the compelled tactile contact to strangers). Absence of tactile contact of dolphins with people was not accompanied by the significant changes in investigated indicators. In opposite, the compelled tactile contact induced a significant ($p<0,0165$) increased NLR. It was suggested that the dolphin-assisted therapy induced the chronic stress development in the dolphins.

Key words: *dolphin-assisted therapy, ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR), chronic stress.*

Поступила 01.08.11

ТЕРАПІЯ

УДК 616.24-007

О.С. Бильченко, Ж.Д. Семидоцкая, К.П. Жарко, В.А. Клапоух, Е.А. Красовская, З.В. Михайлова

Харьковский национальный медицинский университет
КУОЗ ОКБ ЦЭМП и МК

КЛИНИКА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

На протяжении 10 лет мы наблюдали 49 больных с пороком развития органов дыхания. В статье описаны наиболее частые случаи, которые мы диагностировали в клинике: синдром Вильямса–Кемпбелла, синдром Картагенера, трахеобронхомегалия, спонтанный пневмоторакс, поликистоз лёгких, гипоплазия лёгких и др.

Ключевые слова: *поликистоз лёгких, трахеобронхомегалия, синдром Вильямса–Кемпбелла, спонтанный пневмоторакс, бронхоэктатическая болезнь, гипоплазия лёгких, первичная эмфизема, синдром Картагенера.*

Пороки развития органов дыхания составляют значительную группу в структуре бронхолёгочной патологии. Распознавание этих заболеваний связано с немалыми трудностями. Нередко их ошибочно принимают за обычные формы хронических неспецифических болезней лёгких. Вместе с тем ранняя диагностика пороков развития органов дыхания способствует своевременной и рациональной терапии.

Клиническая диагностика у подавляющего числа больных затруднена из-за того, что традиционное рентгенологическое исследование не даёт достаточно объективной информации. Компьютерная томография не всегда доступна и не во всех случаях даёт возможность реконструировать весь порок развития, а бронхография, хотя и несёт достаточно объективную информацию о врождённой патологии лёгких, в настоящее время проводится крайне редко.

Проблема усугубляется неоднородностью врождённой патологии и объективными методическими трудностями в её описании [1, 2]. Так, например, не всегда возможна адекватная реконструкция порока лёгких при анализе операционного или аутопсийного материала.

Между тем, по данным разных авторов, пороки развития тех или иных структур лёгких диагностируются в широком диапазоне – от 0,15 до 50 % [3–6]. При этом в 1–30 % наблюдений эти пороки сочетаются с внелёгочными аномалиями. Однако известно, что значительная часть аномалий развития бронхолёгочной системы, носящих локальных характер, может довольно долго протекать бессимптомно и зачастую толчком к их демонстративной клинической манифестации служат интеркуррентные вирусные и/или бактериальные инфекции [5]. Пороки развития лёгких в 45,8 % наблюдений выявляются в возрасте 11–30 лет, то есть в период наивысших дыхательных нагрузок, и характеризуются такими неспецифическими клиническими проявлениями, как непродуктивный или продуктивный кашель, эпизоды кровохарканья, лихорадка, потливость, слабость, одышка при физической нагрузке и в покое [7, 8].

В настоящее время среди пороков развития лёгких выделяют следующие группы: I – лобарные аномалии; II – аномалии бронхов (бронхиальные кисты – единичные и множественные; кистозное расширение бронхов; врождённый аденоматозный порок развития; лобарная эмфизема лёгких); III – аномалии паренхимы лёгкого (агенезия; гипоплазия; аплазия; вне- и внутрилёгочная секвестрация); IV – аномалии лёгочных сосудов: врождённые и приобретённые [5].

На протяжении 10 лет мы наблюдали 49 больных с врождённой патологией органов дыхания. У 11 из них был диагностирован поликистоз лёгких, трахеобронхомегалия – у двух, синдром Вильямса–Кемпбелла – у трёх, спонтанный пневмоторакс – у восьми, – бронхоэктатическая болезнь – у семи, гипоплазия лёгких – у 11, первичная эмфизема – у одного, синдром Картагенера – у двух, первичная лёгочная гипертензия – у трёх, артериовенозная аневризма – у одного больного. Наиболее часто встречались пороки развития бронхолёгочного дерева и лёгких.

Ниже приведены результаты наблюдений, которые, на наш взгляд, представляют наибольший интерес.

У трёх больных диагностирован синдром Вильямса–Кемпбелла. В основе этого синдрома лежит отсутствие хряща в бронхах с 3-го – 4-го до 6-го – 8-го порядков. В результате этого развивается слабость бронхиальной стенки, что приводит к выраженной дискинезии бронхов, нарушению вентиляции лёгких, застою бронхиального секрета и его инфицированию. При этом развиваются тяжёлый хронический бронхит и характерные «баллонные» бронхоэктазы. Течение заболевания тяжёлое. У больных развивается деформация грудной клетки и концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Отмечаются постоянный влажный кашель, хроническая интоксикация, нарушение вентиляции комбинированного типа. Бронхоскопически определяется катарально-гнойный или гнойный эндобронхит. Характерна хроническая гипоксемия и формирование у части больных лёгочного сердца. Процесс обычно двусторонний, хотя в отдельных случаях он бывает и односторонним. В таких случаях заболевание протекает легче.

У двух больных (два брата) с синдромом Вильямса–Кемпбелла и олигофренией в раннем детстве был диагностирован хронический бронхит с нагноением бронхоэктазов. У старшего брата заболевание быстро прогрессировало, осложнилось эмфиземой лёгких, пневмосклерозом, лёгочным сердцем и лёгочно-сердечной недостаточностью с летальным исходом в возрасте 21 года. На вскрытии были выявлены симметричные генерализованные бронхоэктазии, признаки бронхита, пневмосклероз, эмфизема лёгких, лёгочное сердце. У младшего брата хронический бронхит с генерализованными бронхоэктазами протекал с частыми обострениями. Диагноз Вильямса–Кемпбелла подтверждён с помощью бронхографии (симметричные, генерализованные веретенообразные бронхоэктазы субсегментарных и более мелких бронхов, расширяющихся на вдохе и спадающих на выдохе). После лечения антибиотиками наступали ремиссии, которые длились 8–10 месяцев.

Учитывая однотипное течение заболевания дыхательной системы у обоих братьев, можно предполагать синдром Вильямса–Кемпбелла. Кроме олигофрении у сибсов отмечались низкий рост, деформация ушных раковин и концевых фаланг рук и ног по типу «барабанных палочек», готическое нёбо.

В третьем случае диагноз синдрома Вильямса-Кемпбелла был верифицирован на аутопсии.

Больная 29 лет дважды лечилась в пульмонологическом отделении по поводу кашля с обильной гнойной мокротой (до 1 литра в сутки), повышения температуры, выраженной одышки. С трёхмесячного возраста, особенно весной и осенью, отмечалось обострение хронического бронхита. Последние годы стала прогрессировать лёгочно-сердечная недостаточность. При объективном исследовании обращали на себя внимание хрупкое телосложение, интенсивный цианоз лица, шеи, кистей, стоп. Тахипноэ. В подлопаточных и подмышечных областях резко ослабленное везикулярное дыхание, обилие трескучих хрипов, тахикардия, гипотония, пульсация правого желудочка в эпигастральной области, больших размеров печень. Рентгенологически были выявлены признаки хронического бронхита с бронхоэктазами, диффузный пневмосклероз, эмфизема лёгких, лёгочное сердце. Больная принимала антибактериальные, сердечные и мочегонные средства. Нарастающая лёгочно-сердечная недостаточность привела к летальному исходу. Клинический диагноз синдрома Вильямса-Кемпбелла подтверждён на вскрытии: врождённое генерализованное недоразвитие хрящевого каркаса субсегментарных и последующих бронхов с диффузными бронхоэктазами, хронический бронхиальный пневмосклероз, эмфизема лёгких, лёгочное сердце.

У двух больных диагностировали синдром Картагенера, который представляет собой комбинированный (системный), наследственно-обусловленный порок развития с триадой симптомов: обратное расположение сердца (декстрокардия) и других внутренних органов, хронический бронхолёгочный процесс и синусоринопатия. В основе лёгочного компонента порока лежит анатомическая и функциональная патология ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, являющегося основным механизмом их самоочищения. В результате у больных развивается тяжёлый бронхолёгочный процесс, в основе которого лежит распространённый хронический бронхит. Наряду с этим, у больных синдромом Картагенера могут обнаруживаться участки пневмосклероза с деформацией бронхов и бронхоэктазами. Типичным является упорное, трудно поддающееся лечению поражение носоглотки.

Трахеобронхомегалию – синдром Мунье–Куна, наблюдали у матери и дочери. Вследствие врождённой неполноценности хрящевой ткани у больных возникает значительное расширение трахеи и крупных бронхов [8–10]. Основные проявления заболевания – мучительный кашель, по тембру напоминающий блеяние козы из-за патологической податливости стенок трахеи и бронхов и их вибрации. Доминирующим симптомом у больных был интенсивный кашель. Порок развития осложнился хроническим трахеобронхитом с частыми обострениями. На рентгенограммах лёгких определялся широкий просвет трахеи и главных бронхов; при бронхоскопии – сглаженность слизистой оболочки, резкая гипотония стенок, вплоть до полного их смыкания.

При обострении воспалительного процесса больным назначали антибиотики, санировали бронхиальное дерево.

У 11 больных был диагностирован поликистоз лёгких. Эта патология довольно часто встречается среди пороков развития органов дыхания. По данным Н.С. Полипчук (1987), среди наблюдаемых больных пороками развития органов дыхания эта патология составляла 70 %. У четырёх больных кисты были выявлены в поликлинике при флюорографическом исследовании. Двое больных поступили с клиническими проявлениями пневмоторакса. У одного больного при рентгенологичсеком исследовании была обнаружена единственная киста больших размеров. Ещё один больной поступил по поводу пневмонии, при проведении компьютерной томографии у него был обнаружен поликистоз. У трёх больных диагноз поликистоз поставлен при рентгенологическом обследовании.

Кисты лёгких могут быть одиночными и множественными. Неосложнённые кисты протекают, как правило, бессимптомно. Кисты инфицированные, дренирующиеся через бронхи, характеризуются частыми обострениями, которые по клиническому течению близки к бронхоэктазам или пневмониям.

Поликистоз лёгких может протекать с кистозным поражением других органов. Примером может служить следующее наблюдение.

Больной 20 лет с раннего детства страдал бронхитом, пневмонией. Рентгенологически определялся ячеистый рисунок правого лёгкого, на томограммах – тонкостенные полости диаметром от 1 до 5 см. Бронхография: правое лёгкое сплошь состояло из полостей шаровидной формы, заполненных контрастным веществом. Была произведена резекция правого лёгкого. Через несколько лет оперирован по поводу обширного поликистозного зоба. При внутривенной урографии патологии почек не выявили.

Следовательно, больные поликистозом лёгких должны быть тщательно обследованы для исключения кистозного поражения других органов.

Простая гипоплазия лёгких была диагностирована у 11 больных. У шести из них до поступления была произведена лобэктомия, так как процесс ограничивался целой долей лёгкого. У трёх больных заболевание было находкой. Доказательством врождённой гипоплазии явилось обнаружение при рентген-исследовании уменьшения объёма лёгкого и его доли при отсутствии в анамнезе пневмоний. Двое больных поступили по поводу пневмонии.

Среди лёгочных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования встречается спонтанный пневмоторакс. Под спонтанным пневмотораксом понимают накопление воздуха в пространстве между лёгким и грудной стенкой с развитием коллапса лёгкого, возникающее у субъектов, не имеющих травматического повреждения лёгких или грудной клетки, не страдающих каким-либо заболеванием лёгких. Основными клиническими симптомами заболевания являются внезапно возникающая боль при дыхании, нарушение экскурсии грудной клетки, одышка, кашель. Диагноз подтверждается характерными рентгенологическими признаками. В клинике мы наблюдали восемь случаев спонтанного пневмоторакса.

Довольно редко встречаются пороки развития сосудов лёгких. Среди этих пороков – первичная лёгочная гипертензия и так называемая артериовенозная аневризма – врождённое сообщение между артериями и венами лёгкого. При артериовенозной аневризме до 90 % венозной крови поступает в большой круг кровообращения, не подвергаясь процессу окисления. Наиболее ярким и часто самым ранним симптомом заболевания является интенсивный цианоз. Обычно у таких больных необоснованно диагностируют врождённый порок сердца. Примером может быть следующее наблюдение.

Больной 15 лет был доставлен в клинику машиной скорой помощи в тяжёлом состоянии по поводу удушья. Ещё в раннем возрасте у него был диагностирован врождённый порок сердца синего типа. При осмотре отмечался интенсивный цианоз, деформация передней поверхности грудной клетки, концевых фаланг рук по типу «барабанных палочек», выслушивался грубый систолический шум в правой подлопаточной области. Здесь же определялось притупление, дыхание не прослушивалось. Нормальная мелодия сердца, отсутствие шумов в предсердной области позволили исключить врождённый порок сердца. Необычная локализация шума скорее всего свидетельствовала о сосудистой патологии лёгких – артериовенозной аневризме сосудов лёгких.

При аномалии развития лёгочных сосудов отсутствуют изменения или преобладают потенциалы левого желудочка, в то время как при врождённых пороках синего типа гипертрофия левого желудочка встречается только при болезни Эбштейна. В нашем наблюдении на ЭКГ регистрировались признаки гипертрофии левого желудочка. На рентгенограмме определялось в S8–S10 справа неопределённой формы затемнение с подходящими к нему расширенными сосудами. Рентгенологи проводили дифференциальный диагноз между пневмонией и сосудистой патологией лёгких.

В Институте общей и неотложной хирургии больному была произведена ангиопульмонография, которая подтвердила клиническое предположение. Больному была произведена резекция нижней доли правого лёгкого. Уже на операционном столе у него исчез цианоз. После операции больной чувствовал себя хорошо, приступил к работе.

Существуют также редкие синдромы пороков развития органов дыхания, при которых сочетается патология лёгких и сердца. Так, например, имеется сочетание декстрокардии и гипоплазии правого лёгкого при синдроме Ятагана. При этом развивается частичная аномалия дренажа лёгочных вен в нижнюю полую вену.

Таким образом, диагностика пороков развития органов дыхания возможна при тщательном клиническом обследовании больного – целенаправленном сборе анамнеза и правильной оценке клинических симптомов, использовании рентгенологических методов исследования, ангиопульмонографии, более частом использовании бронхографии.

Список литературы

1. *Пилипчук Н. С.* Пороки развития легких / Н. С. Пилипчук // Врач. дело. – 1988. – Т. 957, № 12. – С. 61–67.

2. *Симанова Т. В.* Редкие пороки развития легких у детей / Т. В. Симанова // Рос. педиатр. журн. – 2011. – № 1. – С. 61–63.

3. *Ловачева О. В.* Случай неклассифицированного порока развития бронхов / О. В. Ловачева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 6. – С. 33–35.

4. *Розинова Н. Н.* Наследственные заболевания легких у детей: клинические формы и генетическая гетерогенность / Н. Н Розинова, А. Е. Богорад, П. В. Новиков // Рос. вестник перинатол. и педиатр. – 2008. – Т. 53, № 5. – С. 20–27.

5. *Черняев А. Л.* Пороки развития легких у молодых пациентов под маской пневмонии / А. Л. Черняев, В. Ф. Матвеев, А. И. Синопальников // Пульмонология. – 2003. – № 1. – С. 40–45.

6. The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age / L. A. Vrlenich, M. E. F. Bozynsky, Yu. Shyr [et al.] // Pediatrics. – 1995. – Vol. 95. – P. 855–859.

7. Лечение пороков развития легких и бронхов у детей / Е. В. Середа, С. В. Рачинский, И. К. Волков [и др.] // Рус. мед. журн. – 1999. – № 11 (93). – С. 510–514.

8. *Есипова И. К.* К проблеме некоторых врожденных пороков развития легкого / И. К. Есипова // Архив патол. – 1996. – Т. 58, № 3. – С. 49–54.

9. *Бубнова Н. И.* Врожденные пороки развития легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии / Н. И. Бубнова // под ред. В. В. Ерохиной и Л. К. Романовой. – М. : Медицина, 2000. – С. 290–298.

10. *Пилипчук Н. С.* Пороки развития легких / Н. С. Пилипчук // Врач. дело. – 1987. – № 12. – С. 81–86.

О.С. Більченко, Ж.Д. Семидоцька, К.П. Жарко, В.О. Клапоух, Е.А. Красовська, З.В. Михайлова

КЛІНІКА ПОРОКІВ РОЗВИТКУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Протягом 10 років ми спостерігали 49 хворих з пороком розвитку органів дихання. В статті описані найбільш часті випадки, які ми діагностували в клініці: полікістоз легень, трахеобронхомегалія, синдром Вільямса–Кемпбелла, спонтанний пневмоторакс, бронхоектатична хвороба, гіпоплазія легень, первинна емфізема, синдром Картагенера та інші.

Ключові слова: *полікістоз легень, трахеобронхомегалія, синдром Вільямса–Кемпбелла, спонтанний пневмоторакс, бронхоектатична хвороба, гіпоплазия легень, первинна емфізема, синдром Картагенера.*

O.S. Bilchenko, Z.D. Semidotskaya, K.P. Zharko, V.A. Klapouch, K.A. Krasovskaya, Z.V. Mickhailova

LUNG DEFECTS' CLINICAL PICTURE

During 10 years we have observed 49 patients with lung defects. In this article the most frequent cases were described: polycystic lung disease, tracheobronchomegaly, Williams–Kempbell syndrome, spontaneous pneumothorax, multiple bronchiectasis, lung hypoplasia, primary emphysema, Kartagener' syndrome and others.

Key words: *polycystic lung disease, tracheobronchomegaly, Williams–Kempbell syndrome, spontaneous pneumothorax, multiple bronchiectasis, lung hypoplasia, primary emphysema, Kartagener' syndrome.*

Поступила 28.09.11

УДК 616.24-007.272-036.12:616.12-008.331.1:615.37.035:612.123

М.П. Кірсанова, М.І. Товт-Коршинська

Ужгородський національний університет

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

При застосуванні метаболічного препарату (мельдонію дигідрат) протягом трьох місяців комплексно з базисною терапією у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою артеріальною гіпертензією відмічалися позитивні зміни жирнокислотного складу ліпідів сироватки та еритроцитів периферичної крові. В мембранах еритроцитів зменшувався вміст омега-6-жирних кислот ($p<0,001$) і підвищувався вміст омега-3-жирних кислот ($p<0,001$) при вірогідному зменшенні їх вмісту в сироватці крові, що може мати позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання.

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, метаболічна терапія, жирні кислоти.*

В останні роки увагу дослідників привертає можливість терапевтичної корекції хронічного обструктивного захворювання легень із супутньою артеріальною гіпертензією [1–3] за допомогою препаратів метаболічної дії. Фармакологічним обґрунтуванням такого підходу є вплив на обмінні процеси у тканинах природних метаболітів і їх аналогів. При виборі метаболічної терапії має значення наявність у препаратів даної групи профілактичного та лікувального ефектів, тобто здатності попереджати виникнення зворотних і незворотних порушень метаболізму в життєво важливих органах, а в деяких випадках зменшувати вираженість патологічних проявів [3–5]. Однією з причин тривалого перебігу захворювань, розвитку рецидивів і ускладнень є метаболічні розлади, які приводять до гіпоксії, ацидозу з подальшим пошкодженням структурних елементів клітин, мембран та їх загибелі [6–8]. З цих причин застосування препаратів із цитопротекторними властивостями, як доповнення до базисної терапії, в деяких випадках може бути доцільним. Експериментальними і клінічними дослідженнями встановлено, що лікарські засоби, які пригнічують окиснення жирних кислот і посилюють розщеплення глюкози, є ефективними у лікуванні хворих із кардіальною патологією, асоційованою з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). У патогенезі цих захворювань важлива роль належить процесам перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), продукти якого ушкоджують судинну стінку, підтримують запалення, викликають бронхоспазм і деструкцію легеневої тканини [5, 7, 9, 10]. Разом з тим невирішеними залишаються питання вибору засобів метаболічної корекції та оцінки їх клінічної ефективності, зокрема при поєднанні бронхолегеневої та серцево-судинної патології. Наявність теоретичного обґрунтування і практичної значущості такого підходу визначає актуальність даної проблеми і напрямок проведення подальших досліджень.

Метою роботи була оцінка стану жирнокислотного обміну та ефективності метаболічної терапії (мельдонію дигідрат) у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріал і методи. У дослідження було включено 31 хворого на ХОЗЛ ІІ ст. у фазі загострення із супутньою АГ ІІ ст. (19 чоловіків і 12 жінок), у віці (61,09±0,94) року. Контрольну групу склали 22 практично здорових особи тієї ж вікової категорії. Обстеження хворих проводили згідно Наказу МОЗ України за № 128 від 19.03.07 р. та № 436 від 03.07.06 р. Окрім базисної терапії, хворі отримували препарат мельдонію дигідрат (виробництва Латвії): по 250 мг два рази на добу протягом трьох місяців. Прийом препарату після виписки із стаціонара здійснювався амбулаторно, а повторне обстеження хворих проводилося після їх активного виклику. Тривалість захворювання з приводу ХОЗЛ була в межах 5–10 років, АГ – 4–15 років. В якості антигіпертензивної терапії застосовували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи кальцію та сечогінні препарати відповідно до показань [11]. Із дослідження виключалися хворі з кровохарканням, підвищенням температури тіла більше 38 °С, туберкульозом в анамнезі, супутньою патологією ендокринної системи, серцевою недостатністю III–IV ст., легеневою недостатністю вище II ст., патологією нирок, печінки, вторинними формами АГ, вродженими вадами серця та особи, що застосовували у лікуванні нестероїдні протизапальні препарати. Крім загальноприйнятих клінічних, біохімічних та інструментальних обстежень, хворим визначали рівень жирних кислот (ЖК) у плазмі та еритроцитах периферичної крові газохроматографічним методом [12]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. У обстежених хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ до проведення лікування спостерігався жирнокислотний дисбаланс у сироватці та мембранах еритроцитів периферичної крові (табл. 1 і 2). У сироватці крові цих пацієнтів, порівняно з контрольною групою, вищими виявилися показники насичених ЖК ($p<0,001$) і нижчими – ненасичених ЖК ($p<0,001$). Протилежні зміни відмічалися в мембранах еритроцитів, де знижувалася питома вага насичених ЖК ($p<0,001$) і підвищувалася кількість ненасичених ЖК ($p<0,001$). Подібні зміни були виявлені нами раніше [13] при кардіопульмональній патології, порівняно з хворими на ХОЗЛ без

Таблиця 1. Жирнокислотний склад ліпідів сироватки крові у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ та в контрольній групі, (M±m) %

Назва жирних кислот	Вміст жирних кислот		
	група хворих		контрольна група (n=22)
	до лікування (n=31)	після лікування (n=31)	
14 : 0 (міристинова)	0,75±0,05	1,53±0,06*** ^^^	0,70±0,03
15 : 0 (пентадеканова)	0,16±0,01*	0,31±0,02*** ^^^	0,200±0,001
16 : 0 (пальмітинова)	23,18±0,36**	30,21±0,98*** ^^^	21,15±0,24
16 : 1 (пальмітолеїнова)	1,49±0,13*	2,17±0,24*** ^	1,16±0,04
18 : 0 (стеаринова)	11,56±0,77***	8,28±0,28^^^	7,67±0,13
18 : 1 (олеїнова)	17,30±0,44***	16,56±0,96	14,88±0,34
18 : 2 (лінолева)	27,23±1,53***	29,76±1,14***	42,42±0,78
18 : 3 (ліноленова)	0,12±0,01	0,31±0,04*** ^^^	0,13±0,01
20 : 3 (ейкозатриєнова)	1,53±0,07***	1,95±0,09*** ^^^	0,93±0,07
20 : 4 (арахідонова)	12,34±0,82***	6,96±0,04^^^	7,15±0,47
20 : 5 (ейкозапентаєнова)	0,32±0,05**	0,27±0,03**	0,90±0,16
22 : 5 (докозапентаєнова)	1,03±0,13***	0,31±0,02*** ^^^	0,42±0,02
22 : 6 (докозагексаєнова)	2,66±0,22	1,38±0,08*** ^^^	2,30±0,12
Сума ЖК:			
насичених	35,67±0,83***	40,30±1,21*** ^^^	29,70±0,26
ненасичених	64,33±0,83***	59,70±1,21*** ^^^	70,30±0,26
поліненасичених	45,23±0,59***	53,43±12,36	54,25±0,45
омега-3-поліненасичених	4,13±0,35	2,26±0,13*** ^^^	3,74±0,29
омега-6-поліненасичених	41,09±0,81***	38,67±1,25***	50,51±0,51

Примітка. * вірогідна різниця у порівнянні з контрольною групою (* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$); ^ вірогідна різниця у порівнянні з групою хворих до лікування (^ $p<0,05$; ^^ $p<0,01$; ^^^ $p<0,001$).
Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Жирнокислотний склад ліпідів мембран еритроцитів у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ та в контрольній групі, (M±m) %

Назва жирних кислот	Вміст жирних кислот		
	група хворих		контрольна група (n=22)
	до лікування (n=31)	після лікування (n=31)	
14 : 0 (міристинова)	0,73±0,06***	1,08±0,05^^^	0,97±0,03
15 : 0 (пентадеканова)	0,17±0,01*	0,24±0,01^^^	0,21±0,01
16 : 0 (пальмітинова)	23,00±0,30	24,20±0,36^	23,36±0,57
16 : 1 (пальмітолеїнова)	1,52±0,15***	1,35±0,09***	0,43±0,02
18 : 0 (стеаринова)	10,93±0,75***	14,79±0,29*** ^^^	17,05±0,33
18 : 1 (олеїнова)	18,21±0,48***	16,04±0,30*** ^^^	13,59±0,29
18 : 2 (лінолева)	27,98±1,43**	19,58±0,34*** ^^^	22,39±0,56
18 : 3 (ліноленова)	0,14±0,01***	0,35±0,05*** ^^^	0,03±0,01
20 : 3 (ейкозатриєнова)	1,46±0,06	1,79±0,07*** ^^^	1,30±0,07
20 : 4 (арахідонова)	12,04±0,72*	15,10±0,33^^^	14,00±0,66
20 : 5 (ейкозапентаєнова)	0,30±0,02***	0,35±0,03***	0,78±0,07
22 : 5 (докозапентаєнова)	0,95±0,12***	1,45±0,07* ^^	1,72±0,09
22 : 6 (докозагексаєнова)	2,65±0,26***	3,63±0,15* ^^	4,20±0,15
Сума ЖК:			
насичених	34,84±0,76***	40,32±0,35^^^	41,59±0,89
ненасичених	65,16±0,76***	59,68±0,35^^^	58,41±0,89
поліненасичених	45,42±0,56	42,26±0,35^^^	44,39±1,12
омега-3-поліненасичених	4,04±0,38***	5,79±0,21** ^^^	6,73±0,27
омега-6-поліненасичених	41,47±0,81**	36,46±0,35^^^	37,69±0,89

супутньої АГ і хворими з ессенціальною АГ без ХОЗЛ, у сироватці крові вірогідно вищою була концентрація насичених ЖК і нижчою – ненасичених ЖК, а в еритроцитах нижчими виявилися показники насичених ЖК і вищими – поліненасичених ЖК (ПНЖК) омега-6-класу.

Оскільки насичені ЖК володіють антиоксидантними властивостями, їх збільшення в сироватці крові при поєднаній патології могло бути наслідком активації компенсаторних механізмів, у той час як на рівні клітинних мембран цього не спостерігалося. Збільшення в еритроцитах вмісту ненасичених ЖК відбувалося переважно за рахунок омега-6-ЖК ($p<0,01$), причому рівень омега-3-ЖК зменшувався ($p<0,001$). Саме переважання в ліпідному комплексі мембран омега-6-ПНЖК ініціює утворення простагландинів 2-ї та лейкотрієнів 4-ї серії, які стимулюють синтез переважно прозапальних цитокінів, у свою чергу омега-3-ПНЖК гальмують синтез лейкотриєнів 2-ї серії, тим самим пригнічуючи розвиток запального процесу [7]. З основних представників омега-6-ЖК в сироватці крові підвищувався рівень ейкозатриєнової та арахідонової кислот, а в еритроцитах – лінолевої. В мембранах і сироватці крові вміст арахідонової кислоти був різним. Це могло бути пов'язане з тим, що при активації процесів ПОЛ першими страждають мембранні структури і рівень арахідонової кислоти знижувався ($p<0,05$) за рахунок її використання для синтезу лейкотриєнів. Разом з тим збільшення вмісту в мембранах лінолевої кислоти ($p<0,001$), з якої синтезується арахідонова кислота, скоріш за все було наслідком активації компенсаторних механізмів, оскільки лінолева кислота є аналогом арахідонової і конкурує з нею у складі ліпідних мембран, знижуючи при цьому синтез запальних ейкозаноїдів. Виявлене у обстежених хворих зниження вмісту в ліпідному біошарі мембран ейкозапентаєнової ($p<0,001$) і докозагексаєнової ($p<0,001$) ЖК може порушити їх мікров'язкість і погіршити мікроциркуляцію.

Аналіз результатів попередніх наших досліджень показав, що у пацієнтів із ХОЗЛ на фоні АГ, незважаючи на прийом базисної терапії, продовжували зберігатися ознаки оксидантного стресу. У хворих, які приймали комплексно базисну і метаболічну терапію, через місяць після лікування жирнокислотний спектр вірогідно не змінювався, покращувалися тільки показники активності деяких ферментів антиоксидантного захисту [14].

При продовженні метаболічної терапії протягом трьох місяців було виявлено додаткові позитивні зміни жирнокислотного складу ліпідів периферичної крові. У сироватці крові ці зміни проявлялися вірогідним збільшенням концентрації насичених ЖК і зменшенням ненасичених ЖК, порівняно із вихідними показниками. В мембранах еритроцитів змінилося співвідношення омега-6- та омега-3-ЖК: якщо до лікування переважали омега-6-ЖК, то після – збільшувався вміст омега-3-ЖК при зменшенні омега-6-ПНЖК. Однак у сироватці крові вміст омега-3-ЖК був вірогідно нижчим порівняно з вихідними показниками та показниками контрольної групи. Низька концентрація цих кислот у сироватці крові при їх підвищенні в еритроцитах могла бути зумовлена переносом ЖК із сироватки у ці клітини ліпопротеїдами дуже низької щільності. Такі зміни, ймовірно, були направлені на підтримку жирнокислотного гомеостазу біомембран у зв’язку з тим, що ЖК у мембранах еритроцитів не синтезуються [7]. Привертає увагу і те, що рівень арахідонової кислоти як в еритроцитах, так і в сироватці крові після лікування був наближеним до показників контрольної групи. Вказані зміни спектра ПНЖК є важливим моментом в реалізації протизапальних механізмів, оскільки можуть мати інгібуючу активність по відношенню до цикло- та ліпооксигеназ, за участі яких відбувається метаболізм арахідонової кислоти та продукуються гідроксильні радикали [6, 7, 10].

Висновки

1. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією відмічався жирнокислотний дисбаланс ліпідів периферичної крові порівняно з контрольною групою. У сироватці крові зростала концентрація насичених жирних кислот ($p<0,001$) і знижувався вміст ненасичених жирних кислот ($p<0,001$) за рахунок поліненасиченого комплексу, очевидно, внаслідок більш вираженого напруження стану антиоксидантної системи. В мембранах еритроцитів був підвищений вміст омега-6-жирних кислот ($p<0,01$) і зменшувався рівень омега-3-жирних кислот ($p<0,001$), що могло вказувати на порушення синтезу прозапальних цитокінів при поєднаній патології.

2. При застосуванні у хворих із кардіопульмональною патологією метаболічної терапії (мельдонію дигідрат) протягом трьох місяців у комплексі з базисним лікуванням відмічалися позитивні зміни. Змінювалося співвідношення омега-3- та омега-6-поліненасичених жирних кислот: в еритроцитах зменшувався вміст омега-6-жирних кислот ($p<0,001$) і збільшувався – омега-3-жирних кислот ($p<0,001$) при вірогідному зменшенні їх концентрації в плазмі крові, що може мати позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання.

Список літератури

1. *Нетяженко В. З.* Предуктал MR як необхідний компонент сучасної терапії ІХС / В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // Здоров’я України. – 2005. – № 23–24. – С. 28–29.

2. *Пархоменко А. Н.* Жизнеспособный миокард и кардиоцитопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца / А. Н. Пархоменко // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 3. – С. 5–11.

3. *Goncalves L. M.* Left ventricular dysfunction and cytoprotection / L. M. Goncalves // Rev. Port. Cardiol. – 2000. – Vol. 19. – P. 21–24.

4. *Голиков А. П.* Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии / А. П. Голиков, В. Ю. Полумынсков, В. П. Михин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 6. – С. 22–28.

5. *Невойт А. В.* Клинико-патогенетическое обоснование применения метаболической терапии в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими заболеваниями внутренних органов / А. В. Невойт // Ліки України. – 2009. – № 1 (127). – С. 111–151.

6. *Гула Н. М.* Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах / Н. М. Гула, В. М. Маргітич. – К. : Наук. думка, 2009. – 335 с.

7. Клініко-патогенетичні аспекти жирнокислотного метаболізму та імунологічної реактивності при хронічному обструктивному бронхіті та бронхіальній астмі / П. Ф. Дудка, І. І. Сахарчук, Н. Г. Бичкова [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 3. – С. 44–48.

8. *Соколова Л.І.* Стан жирнокислотного метаболізму та ультраструктури клітинних мембран у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Л. І. Соколова // Укр. пульмонол. журн. – 2009. – № 3. – С. 55–57.

9. Эссенциальные полиеновые жирные кислоты и артериальное давление, механизмы физиологического влияния / В. Н. Титов, С. Ф. Дугин, В. А. Дмитриев [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 11. – С. 3–12.

10. *Schwartz J.* Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease / J. Schwartz // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 1 (71). – P. 393–396.

11. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

12. *Яременко О. Б.* Оцінка жирнокислотного складу ліпідів крові у хворих на ревматоїдний артрит / О. Б. Яременко, Т. С. Брюзгина, О. Ю. Камиш // Мед. хімія. – 2005. – № 2. – С. 86–88.

13. *Кірсанова М.П.* Оцінка жирнокислотного спектра ліпідів сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією / М. П. Кірсанова, М. І. Товт-Коршинська, Т. С. Брюзгіна // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 52–54.

14. *Кірсанова М. П.* Вплив метаболічної терапії на показники антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою артеріальною гіпертензією / М. П. Кірсанова, М. І. Товт-Коршинська, О. В. Зимокосова // Наук. вісник Ужгородськ. ун-ту. – Сер. Медицина. – 2010. – № 39. – С. 76–80.

М.П. Кирсанова, М.И. Товт-Коршинская

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЁГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

При использовании метаболического препарата (мельдония дигидрат) на протяжении трёх месяцев в комплексе с базисной терапией у больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких в сочетании с артериальной гипертензией были отмечены положительные изменения жирнокислотного состава липидов периферической крови. В мембранах эритроцитов уменьшалось содержание омега-6-жирных кислот ($p<0,001$) и увеличивалось содержание омега-3-жирных кислот ($p<0,001$) при достоверном уменьшении их содержания в плазме крови, что может иметь положительное влияние на клиническое течение заболевания.

Ключевые слова: *хроническое обструктивное заболевание лёгких, артериальная гипертензия, метаболическая терапия, жирные кислоты.*

M.P. Kirsanova, M.I. Tovt-Korshynska

EFFICIENCY OF METABOLIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION

We studied the fatty acids lipids composition changes in serum and erythrocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant arterial hypertension before and after metabolic therapy in association with basic medication. The elevation of omega-3 ($p<0,001$) and the reduction of omega-6 ($p<0,001$) fatty acids level in the erythrocytes membrane, as well as the reduction of omega-3 fatty acids level in the serum was faund. These changes can have positive influence on the clinical presentation of the diseases.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, metabolic therapy, fatty acids.*

Поступила 30.05.11

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.9-056.7]-037-085:616.379-008.9

С.М. Коваль, Л.М. Цьома, І.О. Снігурська, О.В. Мисниченко
ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ І ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВНІ АДИПОНЕКТИНУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ПОРУШЕНОЮ ТОЛЕРАНТНІСТЮ ДО ГЛЮКОЗИ

Вивчали вплив комбінованого лікування хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з порушеною толерантністю до вуглеводів, у плані підвищення рівня адипонектину в сироватці крові, зменшення проявів метаболічного синдрому та досягнення цільових рівнів артеріального тиску. Антигіпертензивна терапія периндоприлом і індапамідом з додаванням аторвастатину була ефективною в 63 % випадків через чотири місяці терапії. Терапія периндоприлом, небівололом, індапамідом та аторвастатином забезпечувала у 88 % хворих досягнення цільового артеріального тиску. Встановлено, що достовірне підвищення рівня адипонектину в крові після комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії було відмічено тільки в групах хворих на гіпертонічну хворобу з порушеною толерантністю до глюкози, у яких було виявлено достовірне зниження індексу інсулінорезистентності.
Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, порушення толерантності до глюкози, адипонектин, периндоприл, індапамід, небіволол, аторвастатин.*

На сьогодні численними дослідженнями доведена роль жирової тканини в регуляції енергетичного гомеостазу організму. Адипоцити виділяють більше ста різних біологічно активних речовин (цитокінів, хемокінів та інших пептидів), які прямо чи опосередковано впливають на метаболізм ліпідів і вуглеводів [1–5]. Одним з представників адипокінів є адипонектин, який був виділений в 1995 р. Він регулює обмін ліпідів і вуглеводів, має протизапальну і антиатеросклеротичну дію. Його секреція стимулюється інсуліном [1, 2, 5]. В експериментальних дослідженнях показано, що адипонектин зменшує інсулінорезистентність (ІР), підвищує активність інсуліну в скелетних м'язах, зменшує продукцію глюкози печінкою та синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [1, 2, 5–7].

В ряді досліджень зустрічаються свідчення про роль зниження продукції адипонектину в розвитку цукрового діабету (ЦД) і уражень серцево-судинної системи [4, 6]. Доведено, що зниження рівня адипонектину корелює з ІР і абдомінальним ожирінням (АО) та сприяє формуванню ЦД 2-го типу [2, 5–7], а також може відігравати суттєву роль в розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ) і її ускладнень [1, 4, 6]. Висока концентрація адипонектину в сироватці крові знижує ризик розвитку інфаркту міокарда у чоловіків [8]. Є дані про достовірне зниження рівня адипонектину в крові у хворих на ГХ, особливо в поєднанні з метаболічним синдромом (МС) і порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) [9].

У зв'язку зі сказаним актуальним є вивчення можливості підвищення продукції адипонектину у хворих на вказані захворювання за допомогою сучасних медикаментозних методів лікування. Зокрема, викликає великий інтерес можливість підвищення продукції адипонектину у хворих на ГХ в поєднанні з початковими порушеннями вуглеводного обміну у вигляді ПТГ під впливом антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів. Дані досліджень останніх років, у тому числі рандомізованих проспективних досліджень, свідчать, що при ГХ на тлі метаболічних порушень і, зокрема, ЦД 2-го типу одним з оптимальних варіантів терапії є застосування інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) периндоприлу в поєднанні з тіазидоподібним діуретиком індапамідом, який не тільки не викликає негативних метаболічних ефектів, а позитивно впливає на стан вуглеводного і ліпідного обмінів [7]. В дослідженні ADVANCE показано, що в результаті лікування периндоприлом та індапамідом у хворих на АГ знизилися загальна смертність на 14 %, частота серцево-судинних ускладнень на 18 % [7]. Важливою групою препаратів для лікування хворих на ГХ з АО та МС у зв'язку з притаманною цим хворим гіперсимпатикотонією є β-адреноблокатори. Одним з препаратів першого вибору серед β-адреноблокаторів у хворих на ГХ з наявністю метаболічних порушень є небіволол [5]. Це високоселективний β-адреноблокатор з вазодилатуючою дією внаслідок активації продукції оксиду азоту. В ряді досліджень показані не просто нейтральні, а позитивні метаболічні ефекти небівололу у хворих на ГХ з порушеннями ліпідного і вуглеводного обміну. Крім того, зустрічаються поодинокі роботи, які свідчать про можливість небівололу знижувати ІР, а також підвищувати рівень адипонектину в крові [5].

Оскільки ключовим компонентом метаболічних змін у хворих на ГХ в поєднанні з ПТГ є гіперліпідемія, тому патогенетично обумовленим буде застосування статинів. Статини можуть позитивно впливати на чутливість тканин до інсуліну [10].

Однак вплив вказаних препаратів на продукцію адипонектину у хворих на ГХ, зокрема з ПТГ, не вивчений. У зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчення впливу комбінованого лікування іАПФ периндоприлом, тіазидоподібним діуретиком індапамідом і β-адреноблокатором небівололом на тлі гіполіпідемічної терапії аторвастатином на гемодинамічні, метаболічні порушення і рівень адипонектину в сироватці крові у хворих на ГХ з ПТГ.

Матеріал і методи. Обстежено 57 хворих на ГХ з ПТГ (32 чоловіки та 25 жінок) віком від 28 до 56 років. У 13 хворих діагностовано ГХ 1-го ступеня, у 44 – 2-го ступеня (відповідно до Рекомендацій Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії) [11]. Тривалість гіпертензивного анамнезу складала від 1,5 до 7 років. У всіх хворих на ГХ з ПТГ була діагностована дисліпідемія (ДЛП). Надлишкову масу тіла (НМТ) мали 18 пацієнтів, у 32 було діагностовано АО. Із числа обстежених у 14 хворих діагностована ІХС (стенокардія напруги І–ІІ ФК) та серцева недостатність (СН) І–ІІ ФК (за критеріями NYHA). На підставі рекомендацій Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії всі хворі були стратифіковані за ступенем серцево-судинного ризику. Помірний ризик був виявлений у 13 хворих, високий – у 30, дуже високий – у 14 хворих.

В обстеження не включали хворих на ЦД, симптоматичну АГ, з ураженнями нирок і важкими ураженнями печінки, з гострими та хронічними запальними процесами, гострим коронарним синдромом, стенокардією та СН високих градацій.

Всім хворим проводили загальне клінічне обстеження. ЕКГ виконували на апараті LOGIQ 5 за загальноприйнятою методикою. Додатково визначали рівень глюкози крові натще та через 2 години після перорального навантаження 75 г глюкози. Критеріями встановлення порушення толерантності до вуглеводів були рівні глюкози у венозній крові від 7,8 до 11,1 ммоль/л через 2 години після прийому глюкози. Визначали показники ліпідного спектра крові: ЗХС, ХС ЛПВЩ, тригліцериди (ТГ), біохімічними методами із застосуванням спектрофотометрії. ХС ЛПНЩ розраховували за формулою ЛПНЩ = ЗХС – (ЛПВЩ + ТГ/2,2). Рівень адипонектину в сироватці крові визначали натще імуноферментним методом за допомогою набору DHT ELISA KIT виробництва компанії DRG (США). Рівень інсуліну в сироватці крові також визначали натще радіоімунним методом з використанням набору IMMUNOTECH (Чехія).

Пацієнти були поділені на дві рівноцінні за віком і масою тіла групи. Хворі 1-ї групи отримували комбіновану антигіпертензивну терапію периндоприлом 5–10 мг на добу і тіазидоподібним діуретиком індапамідом в дозі 1,5 мг на добу – І варіант терапії. Хворі 2-ї групи отримували периндоприл в дозі 5–10 мг на добу в поєднанні з небівололом в дозі 5 мг на добу з додаванням тіазидоподібного діуретика індапаміду в дозі 1,5 мг на добу декілька разів на тиждень – ІІ варіант терапії. Обидві групи хворих отримували гіполіпідемічну терапію аторвастатином в дозі 10 мг на добу.

Одночасно з проведенням медикаментозного лікування хворим на ГХ з ПТГ давали рекомендації стосовно раціональної дієти зі зниженням загального калоражу та вживання вуглеводів, які легко засвоюються.

Контроль за динамікою рівнів систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного (ДАТ) та пульсового (ПАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), антропометричних даних, показників вуглеводного та ліпідного обміну, рівнів адипонектину в крові у обстежених хворих проводили через чотири місяці терапії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики (t-критерій Стьюдента) і непараметричних методів з використанням двостороннього критерію Манна–Уітні.

Результати. Встановлено, що при лікуванні хворих на ГХ з ПТГ периндоприлом і індапамідом на тлі застосування гіполіпідемічного препарату аторвастатину (I варіант терапії) впродовж чотирьох місяців у цілому по групі цільові рівні АТ були досягнуті у 20 (63 %) пацієнтів.

При лікуванні периндоприлом в комбінації з небівололом і додаванням індапаміду на тлі аторвастатину (II варіант терапії) впродовж чотирьох місяців цільові рівні АТ були досягнуті у достовірно більшої кількості хворих – у 22 (88 %).

Рівні САТ, ДАТ і ПАТ у пацієнтів на ГХ з ПТГ під впливом обох варіантів терапії наведені в табл. 1.

ня II варіанта комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії протягом чотирьох місяців привело до більш виражених позитивних змін в показниках вуглеводного обміну, ніж у хворих, які отримували I варіант терапії. Виявлено наприкінці застосування даного варіанта терапії достовірне ($p<0,05$) зниження рівнів глюкози сироватки крові через дві години після навантаження глюкозою, IPI та індексу HOMA як у чоловіків, так і у жінок. Рівні глюкози в сироватці крові натще в динаміці II варіанта терапії достовірно не змінились, але мали чітку тенденцію до зниження.

Результати аналізу показників вуглеводного обміну у пацієнтів під впливом двох варіантів терапії навені в табл. 2.

При проведенні аналізу змін показників вуглеводного обміну в обстежених хворих на ГХ з ПТГ було виявлено нормалізацію тесту толерантності до глюкози (ТТГ) після проведеного комбінованого антигіпертензивного і гіполіпідемічного лікування. Так, нормалізація ПТГ була відмічена у 2 (6 %) хворих (1 чол. і 1 жін.), які отримували

Таблиця 1. Рівні артеріального тиску у хворих на ГХ з ПТГ до та після лікування (M±m)

Показник	I варіант терапії				II варіант терапії			
	чол. (n=17)		жін. (n=15)		чол. (n=15)		жін. (n=10)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ	162,0±3,4	133,0±1,5	156,0±3,3	129,0±3,3	167,0±3,7	137,0±1,6	160,0±4,0	129,0±2,0
ДАТ	97,0±2,5	84,0±1,6	98,0±4,0	78,0±2,6	103,0±2,5	85,0±1,2	97,0±2,0	79,0±1,3
ПАТ	64,0±2,0	50,0±1,6	56,0±3,0	46,0±3,0	64,0±2,0	53,0±1,6	62,0±4,7	51,0±2,0

Примітка. $p<0,05$ – різниця показників до і після лікування достовірна для чоловіків і жінок.

Аналіз показників вуглеводного обміну в динаміці терапії показав, що рівні глюкози натще та через дві години після цукрового навантаження, рівні IPI та індекс HOMA у чоловіків і у жінок обох груп не мали достовірної різниці.

Через чотири місяці після лікування у пацієнтів обох груп, як у чоловіків, так і у жінок, виявлено покращення показників вуглеводного обміну. Так, у чоловіків, хворих на ГХ з ПТГ, після проведення I варіанта терапії виявлено достовірне зниження ($p<0,05$) рівнів IPI в крові та індексу HOMA. Достовірних змін рівнів глюкози сироватки крові натще і через дві години після навантаження глюкозою у хворих в динаміці I варіанта терапії не виявлено. Поряд з цим відмічалась тенденція до покращення даних показників. У хворих на ГХ з ПТГ проведен-

I варіант терапії, та у 6 (24 %) хворих (3 чол. і 3 жін.), які отримували II варіант терапії.

Встановлено, що показники ліпідів сироватки крові у пацієнтів на ГХ з ПТГ в групах з різними варіантами терапії до початку лікування достовірно не відрізнялись.

Під впливом I варіанта терапії у хворих на ГХ з ПТГ встановлено достовірне зниження у сироватці крові рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ як у чоловіків, так і у жінок і ХС ЛПВЩ у чоловіків. Достовірних змін в рівнях ХС ЛПВЩ у сироватці крові у жінок не виявлено. Однак відмічалась тенденція до покращення вказаного показника.

У хворих на ГХ з ПТГ під впливом II варіанта терапії спостерігались більш виражені позитивні зміни. І у чоловіків, і у жінок виявлено достовірне зниження в сироватці

Таблиця 2. Зміни показників вуглеводного обміну у хворих на ГХ з ПТГ до та після лікування (M±m)

Показник	I варіант терапії		II варіант терапії	
	чол. (n=17)	жін. (n=15)	чол. (n=15)	жін. (n=10)
Глюкоза натще	5,66±0,27 / 5,36±0,27	5,38±0,16 / 5,15±0,21	5,60±0,09 / 5,42±0,17	5,43±0,10 / 5,26±0,11
Глюкоза через 2 год після навантаження	9,06±0,31 / 8,53±0,36	9,17±0,24 / 8,81±0,29	9,75±0,25 / 8,33±0,18*	9,19±0,39 / 8,08±0,34*
IPI	18,17±2,60 / 13,04±1,87*	19,57±2,29 / 17,08±1,30	23,88±4,33 / 13,91±2,16*	16,10±1,78 / 12,51±1,74*
HOMA	4,42±0,72 / 2,91±0,40*	4,89±0,59 / 3,95±0,28	6,15±1,15 / 3,27±0,49*	3,98±0,46 / 2,87±0,42*

Примітки: 1. В чисельнику – до лікування, в знаменнику – після.
2. * p<0,05 – різниця показників до і після лікування.

крові рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ та ТГ і достовірне підвищення рівнів ХС ЛПВЩ.

Результати вивчення змін показників ліпідів у сироватці крові у хворих на ГХ з ПТГ під впливом терапії наведені в табл. 3.

Таблиця 3. Зміни показників ліпідного обміну у хворих на ГХ з ПТГ до та після лікування (M±m)

Показник	I варіант терапії		II варіант терапії	
	чол. (n=17)	жін. (n=15)	чол. (n=15)	жін. (n=10)
Загальний ХС	5,64±0,18 / 4,99±0,22	5,76±0,18 / 5,34±0,11	6,11±0,25 / 5,11±0,13	5,74±0,19 / 5,02±0,09
ЛПНЩ	3,36±0,19 / 3,07±0,15	3,55±0,18 / 3,15±0,11	4,05±0,24 / 3,18±0,19	3,42±0,25 / 2,74±0,15
ЛПВЩ	1,12±0,03 / 1,18±0,02	1,17±0,05 / 1,26±0,06	1,03±0,09 / 1,21±0,03	0,93±0,07 / 1,19±0,04
ТГ	2,33±0,15 / 1,79±0,03	2,52±0,27 / 1,83±0,05	2,35±0,21 / 1,70±0,06	3,06±0,04 / 1,85±0,06

Примітки: 1. В чисельнику – до лікування, в знаменнику – після.
2. p<0,05.

Обидва варіанти комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії вплинули на рівень адипонектину в крові обстежених хворих на ГХ з ПТГ. У хворих, яким проводився I варіант терапії, рівень адипонектину в сироватці крові достовірно збільшився у чоловіків – з (9,9±0,85) до (12,05±0,88) мкг/мл (p<0,05), і достовірно не змінився у жінок. У хворих, яким проводився II варіант терапії, рівень адипонектину в сироватці крові достовірно зріс і у чоловіків – з (6,93±0,68) до (9,89±0,91) мкг/мл (p<0,05), і у жінок – з (7,65±0,82) до (12,59±1,09) мкг/мл (p<0,05). При цьому треба відмітити, що ступінь приросту рівня адипонектину в сироватці крові був достовірно вищим у хворих після проведення II варіанта терапії. Так приріст рівня адипонектину в сироватці крові у хворих після I варіанта терапії склав у чоловіків (29,4±0,9) %, у жінок (18,2±0,46) %; після II варіанта терапії – відповідно (46,6±0,87) і (67±0,69) % (p<0,05 порівняно з I варіантом).

Були проаналізовані зміни маси тіла та їх вплив на показники АТ, ліпіди крові, параметри вуглеводного обміну та рівні адипонектину в крові у хворих під впливом терапії. Достовірних змін вказаного показника в динаміці 4-місячного лікування хворих не виявлено. Разом з тим відмічено, що у хворих, яким проводився I варіант терапії, маса тіла в цілому зменшилась у чоловіків на (4,0±0,64) %, у жінок на (3,5±0,59) %. У хворих, яким проводився II варіант терапії, маса тіла також зменшилась у чоловіків на (4,0±0,95) %, у жінок на (5,0±0,01) %.

Виявлено, що два варіанти тривалої 4-місячної комбінованої антигіпертензивної терапії (периндоприл з індапамідом і периндоприл в поєднанні з небівололом і додаванням індапаміду) на тлі застосування гіполіпідемічного препарату аторвастатину у хворих на ГХ з ПТГ приводять до досягнення цільових рівнів АТ у більшості хворих і до вираженого покращення показників ліпідного і вуглеводного обмінів. Однак треба відмітити, що трикомпонентна антигіпертензивна терапія була більш ефективною в плані покращення чутливості тканин до інсуліну.

Значний інтерес представляють дані про вплив комбінованої терапії хворих на ГХ з ПТГ на рівні адипонектину в крові. Так терапія, яка базується на застосуванні трьох антигіпертензивних препаратів (периндоприл, небіволол з додаванням індапаміду), більшою мірою підвищує рівень адипонектину в крові і у чоловіків, і у жінок, ніж двокомпонентна терапія периндоприлом і індапамідом. При цьому достовірне підвищення рівня адипонектину в крові після терапії було відмічено тільки в групах хворих на ГХ з ПТГ, у яких було виявлено достовірне зниження індексу ІР, а саме у чоловіків при І варіанті терапії і у чоловіків і жінок при ІІ варіанті терапії.

Певний внесок у підвищення рівнів адипонектину в крові у хворих на ГХ з ПТГ робить і гіполіпідемічна терапія аторвастатином, і виявлене незначне зниження маси тіла за 4-місячний період лікування, перш за все внаслідок покращення показників ліпідного обміну.

Дані про достовірне підвищення рівнів адипонектину в крові у хворих на ГХ з ПТГ під впливом комбінованої терапії сучасними антигіпертензивними препаратами першої лінії з позитивним метаболічним профілем дії в поєднанні зі статином мають велике значення для покращення прогнозу у цих хворих. З урахуванням даних про антиатерогенні, антидіабетогенні та гіпотензивні властивості адипонектину [9, 11] виявлене в дослідженні підвищення його рівня в крові може свідчити про активацію утворення цього адипокіну, що може сприяти гальмуванню прогресування процесів атерогенезу, покращенню чутливості тканин до інсуліну і нормалізації судинного тонусу, зниженню системного АТ. Одним із проявів такого позитивного впливу підвищення рівня адипонектину в крові, можливо, була нормалізація ПТГ у 6 % хворих після двокомпонентної антигіпертензивної терапії і у 20 % хворих після трикомпонентної антигіпертензивної терапії на тлі статинотерапії. При цьому достовірно більша частота нормалізації толерантності до глюкози спостерігалась саме в групі хворих, які отримували ІІ варіант терапії і у яких ступінь підвищення рівня адипонектину в крові був достовірно вищий, ніж в групі хворих, які отримували І варіант терапії.

Застосування раціональної комбінації сучасних антигіпертензивних препаратів першої лінії: іАПФ периндоприлу, тіазидоподібного діуретика індапаміду та небівололу в поєднанні з аторвастатином на тлі дієти з обмеженням загального калоражу та вмісту вуглеводів у хворих на ГХ з ПТГ може приводити до нормалізації рівня АТ і чутливості тканин до інсуліну, зниження гіперліпідемії та достовірного підвищення рівня в крові потужного протекторного адипокіну – адипонектину у більшості хворих і значно покращувати їх прогноз.

Висновки

1. Комбінована антигіпертензивна терапія периндоприлом в поєднанні з індапамідом і периндоприлом в поєднанні з небівололом та додаванням індапаміду на тлі застосування гіполіпідемічного препарату аторвастатину у хворих на ГХ з порушеною толерантністю до глюкози приводить до досягнення цільових рівнів АТ у більшості хворих і покращення показників ліпідного і вуглеводного обмінів. При цьому трикомпонентна антигіпертензивна терапія була більш ефективною в плані підвищення чутливості тканин до інсуліну.

2. Показано, що терапія трьома антигіпертензивними препаратами (периндоприлом, небівололом з додаванням індапаміду) на тлі статинотерапії в більшій мірі знижує АТ і підвищує рівень адипонектину в крові і у чоловіків, і у жінок, ніж двокомпонентна антигіпертензивна терапія периндоприлом і індапамідом.

3. Перспективним напрямком в лікуванні АГ є пошук шляхів підвищення рівня адипонектину в сироватці крові. Проведення подальшого дослідження в цьому напрямку дасть можливість, використовуючи показник рівня адипонектину в якості маркера, оптимізувати лікування АГ і зменшити ризик виникнення ускладнень.

Список літератури

1. Уровень адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением – носителей различных генотипов гена адипонектина / О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, А. В. Березина [и др.] // Вестник С.-Пб ун-та. – 2009. – Сер 11. – Вып. 4. – С. 36–48.

2. Влияние телмисартана и рамиприла на адипонектин и артериальное давление у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / К. Делес, У. Раф, А. Мимиран [и др.]. – К. : Здоров'я України. – 2009. – № 18. – С. 14–15.

3. Настанова з артеріальної гіпертензії / за ред. В. М. Коваленка, Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сіренка. – К. : МОРІОН. – 2010. – С. 440–442, С. 468–469.

4. Связь уровня адипонектина с обменом липидов и углеводов у женщин. Роль массы тела / Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко // Вестн. С.-Пб. ун-та. – 2008. – Сер 11. – № 4. – С. 53–61.

5. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectine and soluble P-selectin levels in hypertensive patients / T. Celik, A. Iyisoy, H. Kursaklioglu [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 591–596.

6. *Асташкин Е. И.* Ожирение и артериальная гипертония / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т. 3, № 4. – Режим доступу до журн. : http//www. Abbott-products.ru

7. *Дедов И. И.* Значимость результатов исследования ADVANCE для контроля сахарного диабета в России / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Доказательная диабетология. – 2009. – № 2. – С. 4–5.

8. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // Режим доступу до журн. : htm.medinta. ru

9. *Коваль С. М.* Рівні адипонектину крові у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічними порушеннями / С. М. Коваль, І. О. Снігурська, Л. М. Цьома // Эксперим. і клін. медицина. – 2010. – № 4. – С. 67–70.

10. Role of plasma adiponectin on the HDL-cholesterol raising effect of atorvastatin in patients with type 2 diabetes / H. M. Tol, van Vark-Van, van Der Zee [et al.] // Cur. Med. Res. Opinion. – 2009. – Vol. 25, № 1. – P. 93–101.

11. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна [та ін.]. – Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Вид. 4-те, випр. і доп. – К. : ПП ВМБ, 2008. – 80 с.

С.Н. Коваль, Л.Н. Цёма, И.А. Снегурская, О.В. Мисниченко

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВНИ АДИПОНЕКТИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Изучали влияние комбинированного лечения больных гипертонической болезнью, ассоциированной с нарушением толерантности к углеводам, в плане повышения уровня адипонектина, уменьшения проявлений метаболического синдрома и достижения целевых уровней артериального давления. Антигипертензивная терапия периндоприлом и индапамидом в комбинации с аторвастатином была эффективной в 63 % случаев через четыре месяца терапии. Терапия периндоприлом, небивололом, индапамидом и аторвастатином обеспечивала у 88 % больных достижение целевого уровня артериального давления. Установлено, что достоверное повышение уровня адипонектина в крови после комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии было отмечено только в группах больных гипертонической болезнью с нарушением толерантности к глюкозе, у которых было выявлено достоверное снижение индекса инсулинорезистентности.

Ключевые слова: *адипонектин, гипертоническая болезнь, нарушение толерантности к глюкозе, периндоприл, индапамид, небиволол, аторвастатин.*

S.N. Koval, L.N. Tsioma, I.O. Snigurska, O.V. Mysnychenko

INFLUENCE OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE AND HYPOLIPIDIC THERAPY ON BLOOD ADIPONECTIN LEVELS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH GLUCOSE TOLERANCE DISTURBANCES

The effects, produced by combined treatment of patients with hypertensive disease in association with glucose tolerance disturbances for increasing the blood serum adiponectin level, decreasing the manifestation extent of metabolic syndrome and achieving target levels of blood pressure (BP), were studied. Antihypertensive therapy with perindopril and indapamide plus atorvastatin was effective in 63 % of cases after 16 weeks of therapy. Therapy with perindopril, nebivolol, indapamide and atorvastatin ensured achievement of the target BP in 88 % of cases. It was demonstrated that a reliable increase of blood adiponectin levels following combined antihypertensive and hypolipidic therapy was observed only in those subgroups of hypertensive patients with glucose tolerance disturbances, who revealed a reliable decrease of resistance index.

Key words: *adiponectin, hypertensive disease, glucose tolerance disturbance, perindopril, indapamide, nebivolol, atorvastatin.*

Поступила 14.11.11

УДК 616.12-008.46-036.12-004-005.8-018.74-036.17

О.В. Глебова

Харьковский национальный медицинский университет

ДИНАМИКА МАРКЁРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ТРИМЕТАЗИДИНОМ

У больных с инфарктом миокарда исследованы эффективность включения в терапию триметазидина начиная с 5-х – 7-х суток заболевания продолжительностью до трёх месяцев и его влияние на показатели оксидативного стресса. В группе пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии триметазидин, происходило более выраженное снижение маркёров оксидативного стресса – уровня МДА и активности супероксиддисмутазы, увеличение суммарной антиоксидантной активности. Полученные результаты указывают на способность триметазидина модулировать напряжённость оксидативного стресса как уменьшением активности процессов пероксидации, так и усилением антиоксидантного потенциала.

Ключевые слова: *инфаркт миокарда, постинфарктный период, оксидативный стресс, триметазидин.*

Триметазидин – первый метаболический кардиопротектор, рекомендованный к применению Европейским обществом кардиологов. При воздействии триметазидина цитопротекция обеспечивается выработкой достаточного количества энергии для сохранения нормальной сократительной способности миокарда. Это достигается оптимизацией использования кислорода ишемизированным миокардом путём усиления аэробного гликолиза и уменьшения окисления жирных кислот [1–3]. Известны многочисленные метаболические эффекты триметазидина, наряду с этим имеются сведения о его антирадикальных свойствах. В эксперименте показана способность триметазидина уменьшать свободнорадикальное повреждение мембран [4], что связано с улучшением процессов окислительного фосфорилирования и уменьшением продукции митохондриями свободных радикалов [5]. Снижение активности процессов пероксидации и интенсификация антиоксидантной защиты при лечении триметазидином ИБС (стенокардии, хронической сердечной недостаточности – ХСН) определены в исследованиях [6, 7]. При остром инфаркте миокарда происходит увеличенное образование активных форм кислорода и включение антиоксидантной системы, которая не всегда обеспечивает нейтрализацию эффектов свободнорадикального окисления [8, 9]. Дисбаланс оксидантно-антиоксидантных факторов ведёт к развитию оксидативного стресса, который инициирует повреждение эндотелия и потенцирует нарушения метаболизма миокарда, вызванные его некрозом и ишемией.

Недостаточно изучено влияние триметазидина на оксидативный стресс при использовании препарата начиная с острого периода инфаркта миокарда и в последующем постинфарктном периоде.

Целью исследования было определить характер воздействия триметазидина на маркёры оксидантной и антиоксидантной систем при лечении больных, перенёсших острый инфаркт миокарда начиная с 5-го – 7-го дней заболевания и в последующие три месяца после инфаркта.

Материал и методы. Обследованы 112 пациентов с острым Q-инфарктом миокарда (73 мужчины и 39 женщин) в возрасте от 34 до 85 лет. Методом случайной выборки больные были разделены на две группы. Первую группу составили 54 больных, которым с 5-х – 7-х суток острого инфаркта миокарда (ОИМ) дополнительно к стандартной терапии назначали триметазидин MR (предуктал MR) в терапевтической дозе

35 мг 2 раза в сутки; вторую – 58 пациентов, которым проводили базисную терапию ОИМ (тромболитики по показаниям, антикоагулянты, дезагреганты, нитраты, β-адреноблокаторы, иАПФ, верошпирон, статины). Обе группы были сопоставимы по демографическим и исходным клиническим данным (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n = 112)

Показатель	Группы	
	1-я (с триметазидином)	2-я (без триметазидина)
Число больных	54	58
Муж. /жен.	38/19	35/20
Возраст, лет	62,4±3,5	61,8±4,6
Гипертоническая болезнь	43	49
Сахарный диабет	9	15
Курение	29	31
Стенокардия до ОИМ		
II ФК	36	27
III ФК	4	2
ХСН до ОИМ		
II ФК	36	29
III ФК	2	3
ОИМ в анамнезе	4	7
Локализация ОИМ		
передний	27	28
задний	27	30
ФВ, %	41,4	41,3
Лечение		
Тромболизис	21	24
Гепарин в/в	53	56
Аспирин	54	58
иАПФ	52	56
Нитроглицерин в/в	49	53
Статины	47	52
Спиронолактон	50	55
Фуросемид	48	51
β-блокаторы	50	54

Продолжительность наблюдения составила 89–93 дня. Клиническое состояние оценивали в течение всего периода наблюдения, данные дополнительных исследований – в первые одни-двое суток пребывания в стационаре и через три месяца от начала развития ОИМ. Умерли 7 больных, из них 6 пациентов в стационаре, причина смерти – фибрилляция желудочков и острая левожелудочковая недостаточность – отёк легких, один пациент внезапно скончался через два месяца после выписки из клиники, причина смерти неизвестна. Контрольную группу составили 22 практически здоровых лица (13 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 39 до 52 лет.

Исследование интенсивности свободнорадикального окисления в сыворотке крови проводили методом биохемилюминесценции, индуцированной раствором перекиси водорода на квантовой установке с определением I_{max} – количества продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в субстрате, указывающего на прооксидантную активность, и $I_{кон}$ – количества не прореагировавших с индуцентом продуктов окисления, которое отражает состояние антиоксидантного резерва в субстрате [10]. Спектрофотометрическим методом определяли уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови по реакции с тиобарбитуровой кислотой [11], активность супероксиддисмутазы (СОД) крови по степени ингибирования реакции окисления кверцетина [12].

Статистическая обработка результатов проводилась с определением описательных показателей: медианы (Me) и среднего значения (Mean) стандартного отклонения (SD), верхнего (UQ) и нижнего (LQ) квартилей. Для определения отличий между группами в связанных и несвязанных выборках использовали критерии знаков и критерии Вилкоксона, Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни. Достоверность отличий между группами определяли методом Фишера.

Результаты и их обсуждение. К окончанию периода наблюдения несколько отличались показатели клинического статуса пациентов 1-й и 2-й групп: частота приступов стенокардии в неделю составила 4,02±0,13 и 6,98±0,16 ($p<0,001$), число принятых таблеток нитроглицерина – (2,86±0,8) и (4,14±0,07) шт. ($p<0,001$), суммарный функциональный класс стенокардии – 2,04±0,4 и 2,13±0,06 ($p<0,05$), суммарный функциональный класс ХСН – 2,06±0,15 и 2,10±0,12 ($p<0,05$), дистанция 6-минутной ходьбы – (406±10,8) и (373±14,8) м ($p<0,01$) соответственно.

При обследовании здоровых лиц значения Mean, Me, LQ и UQ составили для показателей I_{max} 1815; 1800; 1639 и 2311 имп/с; для $I_{кон}$ – 398; 400,4; 352,14 и 506 имп/с; для МДА – 4,58; 4,36; 4,01 и 5,13 мкмоль/л, для СОД – 25,16; 24,48; 20,16 и 28,7 мг/л соответственно.

В обеих группах больных в первые дни ОИМ определялись следующие показатели оксидативного стресса: по значениям Mean, Me, LQ, UQ: I_{max} – 2158,6; 2134,5; 1784,5; 2418,5 имп/с ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,05$), $I_{кон}$ – 358,16; 349,18; 300,16; 438 имп/с ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,001$), МДА – 6,23; 6,24; 4,91; 6,7 мкмоль/л ($p<0,01$ для всех значений), СОД – 33,44; 35,62; 27,12; 37,08 мг/л ($p<0,001$ для всех значений) соответственно.

У пациентов 1-й группы, которые в течение трёх месяцев принимали триметазидин (табл. 2), медианные значения I_{max} понизились, $I_{кон}$ – повысились, снизились уровень МДА и активность СОД. Одновременно наблюдалось достоверное снижение Mean, LQ, UQ до и после лечения. В процентном отношении различия медианных показателей I_{max}, $I_{кон}$, МДА и СОД составили 18,15; 19,06; 31,6 и 29,7.

У больных 2-й группы, которые получали базисную терапию, динамика медианных показателей оксидативного стресса была следующей: I_{max} понизился, $I_{кон}$ повысился, снизились значения МДА и СОД, что составило 17,8; 5,17; 20,9 и 12,01 % соответственно. Аналогичным образом изменялись значения Mean, LQ, UQ в группах сравнения.

Исследованные показатели занимают следующие позиции в характеристиках оксидативного стресса. МДА образуется при окислительной деструкции гидропероксидов, является не только конечным продуктом ПОЛ и маркёром интенсивности оксидативного стресса, но и обладает высокой цитотоксичностью. Его повреждающее действие, которое реализуется посредством разных механизмов, способствует агрегации и тромбообразованию, липоидозу стенки сосудов и атеросклерозу, нарушению структурной организации молекул биополимеров и их функции за счёт подавления гликолиза – необратимого повреждения мембран и нарушения их проницаемости для ионов [13–16]. СОД относится к ферментам первой линии защиты от повреждающего действия свободнорадикального окисления. Это преимущественно внутриклеточный фермент, который содержится в растворимой фракции клеток и митохондриях. СОД осуществляет инактивацию супероксид-аниона, переводя его вначале в электронейтральную форму H_2O_2, из которой под действием каталазы образуются H_2O и O_2 , или глутатион-

Таблица 2. Динамика показателей оксидативного стресса при лечении больных, перенесших инфаркт миокарда

Показатель	Период обследования	1-я группа (с триметазидином)				2-я группа (без триметазидина)			
		Mean	Me	LQ	UQ	Mean	Me	LQ	UQ
I_{max}, имп/с	До лечения	2216	2188	1811	2434	2105	2079	1782	2376
	После лечения	1823	1801	1538	2122	1798	1768	1315	2077
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
	Δ%	19,60	18,15	19,70	16,80	18,40	17,80	19,11	14,80
$I_{кон}$, имп/с	До лечения	361	352	306	448	358	348	298	398
	После лечения	384	398	318	405	377	366	306	401
	p	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	Δ%	10,14	13,06	11,30	15,70	4,90	5,17	4,06	4,17
МДА, мкмоль/л	До лечения	6,55	6,57	5,32	7,33	5,91	5,82	4,57	6,28
	После лечения	4,07	4,12	3,27	5,50	4,23	4,56	5,51	4,34
	p	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01
	Δ%	33,00	31,60	21,70	43,20	21,60	20,90	8,25	33,70
СОД, мг/л	До лечения	36,48	36,33	29,16	38,13	32,18	34,64	25,86	35,16
	После лечения	25,11	24,14	20,11	29,23	28,11	29,13	20,72	31,78
	p	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
	Δ%	27,30	29,70	13,60	42,90	8,02	12,01	11,50	19,60

пероксидазу – глутатион, либо H_2O_2 в качестве нейтральной молекулы может покинуть клетку [13–17]. Показатели I_{max} и $I_{кон}$ получены при исследовании кинетики хемилюминесценции сыворотки крови, позволяющей определить промежуточные стадии химических реакций, в процессе которых образуются возбуждённые продукты: перекиси, гидроперекиси, синглетный кислород, осколки липидов, нуклеиновых кислот и др. Значение I_{max} отражает общую прооксидантную активность, уровень $I_{кон}$ является суммарным показателем интенсивности антиоксидантных реакций [10].

В обеих группах больных исходные значения МДА, СОД, I_{max} и $I_{кон}$ были сопоставимы, через 3 месяца после инфаркта миокарда наблюдалась однонаправленная динамика изучаемых показателей. Вместе с тем, в 1-й группе пациентов, которые дополнительно к стандартной терапии получали триметазидин, происходило более выраженное снижение МДА и СОД, чем во 2-й группе. Уменьшение показателей МДА указывает на снижение и нормализацию интенсивности ПОЛ, что более активно происходило у больных, которые дополнительно к терапии получали триметазидин. Ранее было показано, что при ИБС на фоне назначения триметазидина происходило улучшение процессов окислительного фосфорилирования и снижение продукции митохондриальных свободных радикалов [4–6]. В исследовании Belardinelli с соавт. [7] триметазидин при ХСН у больных ИБС снижал концентрацию маркёров оксидативного стресса – МДА, гидроперекисей.

Более выраженное снижение показателя СОД и его нормализацию в 1-й группе по сравнению со 2-й можно объяснить с позиции субстратно-ферментных соотношений [13, 14, 17]. Так, степень активации СОД зависит от концентрации супероксид-аниона, в условиях его меньшей продукции исчезает необходимость избыточной активации ферментов антиоксидантной защиты, в том числе СОД, и снижается её активность. Получается, что триметазидин способствует восстановлению равновесия между показателями оксидантной и антиоксидантной систем как вследствие снижения образования первичных радикалов, в частности супероксид-аниона, так и вторичных, образованных в результате ПОЛ радикалов, одним из конечных продуктов которого и маркёром является МДА. Уровень I_{max}, отражающий суммарную прооксидативную активность, в 1-й и 2-й группах понижался в одинаковой степени с некоторым преобладанием динамики в группе, получавшей триметазидин. Значение $I_{кон}$, объединяющее ферменты первой линии защиты от свободнорадикального окисления и другие антиоксидантные соединения второй линии защиты, при исходном снижении в первые дни ОИМ в обеих группах после проведённой терапии приближались к норме. Более выраженное усиление антиоксидантного потенциала наблюдалось у пациентов, получавших триметазидин.

Полученные результаты свидетельствуют об активации оксидативного стресса в первые дни инфаркта миокарда, сложной и неоднозначной системе регулирования прооксидантно-антиоксидантного равновесия, антиоксидантных свойствах триметазидина, которые проявляются уменьшением активности ПОЛ и усилением антиоксидантной защиты.

Выводы

1. Добавление триметазидина к базисной терапии острого инфаркта миокарда с 5-х–7-х суток и продолжение терапии на протяжении последующих трёх месяцев сопровождалось более выраженным, чем в группе, не получавший триметазидин, снижением уровней маркёра оксидативного стресса МДА и фермента первой линии антиоксидантной защиты СОД, показателя суммарной прооксидантной активности I_{max} и увеличением общей антиоксидантной активности $I_{кон}$.

2. У больных, перенёсших инфаркт миокарда, триметазидин способствовал улучшению клинического статуса, восстановлению равновесия между показателями оксидантной и антиоксидантной систем, уменьшая напряжённость оксидативного стресса и его патологическое воздействие на метаболизм миокарда.

Список литературы

1. Влияние 3-КАТ ингибитора триметазидина на показатели глобальной и региональной систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с сочетанным постинфарктным ишемическим синдромом / А. А. Кастанаян, Н. Ю. Неласов, О. Л. Ерошенко [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 9. – С. 21–27.

2. *Воронков Л. Г.* Триметазидин при хронической коронарогенной сердечной недостаточности: время пришло? / Л. Г. Воронков // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 2. – С. 48–55.

3. Сравнительное исследование эффективности триметазидина и милдроната при хронической сердечной недостаточности / Ю. А. Васюк, Е. Н. Ющук, А. Б. Хадзегова [и др.] // Терап. архив. – 2007. – № 2. – С. 51–58.

4. Direct measurment of free radical generation in isolated rat heart by electron paramagnetic resonance spectroscopy: effect of trimetazidine / V. Maupoli, L. Rochette, A. Talard [et al.] / Eds. J. Emerit, L. Packer, C. Aucleir // Preventive Med. – N. Y. : Plenum Press, 1990. – P. 373–376.

5. *Guarneri C*. Effect of trimetazidine on mitochondrical function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat miocardium / C. Guarneri, C. Muscari // Pharmacology. – 1993. – Vol. 46. – P. 324–331.

6. *Карташова Е.А*. Сравнительная оценка молекулярных эффектов цитопротекторов в комплексной терапии ишемической болезни сердца / Е. А. Карташова // Рос. кардиол. журн. – 2009. – № 5 (79). – С. 62–67.

7. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effects? / R. Belardinelli, M. Solenghi, L. Volpe, A. Purcaro // Circulation. – 2001. – Vol. 104 (suppl. II). – 1612 p.

8. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на оксидативный стресс, функцию эндотелия у больных инфарктом миокарда / В. С. Задиониченко, К. С. Лексина, Н. Ю. Тимофеева [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 7–8. – С. 32–37.

9. Активность перекисного окисления липидов и функциональное состояние миокарда при ремоделировании сердца крыс после экспериментального инфаркта / Т. Ю. Реброва, Д. С. Кондратьева, С. А. Афанасьев, Е. И. Базрах // Кардиология. – 2007. – № 6. – С. 41–45.

10. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М. : Слово, 2006. – 553 с.

11. *Федорова Т.К*. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии / Т. К. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Т. Ларская // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 25–28.

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

13. *Владимиров Ю.А*. Лекции по медицинской биофизике / Ю. А. Владимиров, Е. В. Проскурина. – М., 2007. – 432 с.

14. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, А. И. Каминный, Ю. Н. Беленков // Кардиол. вестник. – 2009. – № 1. – С. 70–81.

15. *Esterbauer H*. Chemistry and biochemistry of hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes / H. Esterbauer, R. J. Schaur, H. Zollner // Free Radic. Biol. Med. – 1991. – № 11. – P. 81–128.

16. Malondialdehyde (MDA) and protein carbonyl (PCO) levels as biomarkers of oxidative stress in subjects with familial hypercholesterolemia / A. P. Pirincioglu, D. Gokalp, G. Kizil [et al.] // Clin. Biochem. – 2010. – № 43 (150). – P. 1220–1224.

17. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца / В. И. Капелько // Рос. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 21. – С. 1185–1188.

О.В. Глебова

ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА, ТРИМЕТАЗИДИНОМ

У хворих з інфарктом міокарда досліджена ефективність включення до терапії триметазидину починаючи з 5-ї–7-ї доби захворювання протягом до трьох місяців і його вплив на показники оксидативного стресу. В групі пацієнтів, що отримували додатково до базисної терапії триметазидин, відбувалося більш виражене зниження маркерів оксидативного стресу – рівня МДА і активності супероксиддисмутази, збільшення сумарної антиоксидантної активності. Отримані результати вказують на здатність триметазидину модулювати напруженість оксидативного стресу як зменшенням активності процесів пероксидації, так і посиленням антиоксидантного потенціалу.

Ключові слова: *інфаркт міокарда, постінфарктний період, оксидативний стрес, триметазидин.*

O.V. Glebova

OXIDATIVE STRESS MARKERS DYNAMICS IN TREATMENT OF THE PATIENTS WITH POST MYOCARDIAL INFARCTION BY TRIMETAZIDINE

In patients with myocardial infarction efficiency of treatment by trimetazidine was investigated starting from 5–7 days of the disease till 3 month, and its influence on oxidative stress data. In group, who were treated with trimetazidine additionally to standart scheme, we found more pronounced decreasing of oxidative stress markers – malondialdehyde and superoxide dismutase activity, increasing of total antioxidant activity. Results indicate trimetazidine ability to modulate the intensity of oxidative stress as reduction of peroxidation activity and strengtheming of antioxidant potential.

Key words: *myocardial infarction, post myocardial infarction period, oxidative stress, trimetazidine.*

Поступила 21.06.11

УДК 616.12-008.46-085.22-07

О.М. Нальотова, В.Г. Гур'янов

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЙ МЕТФОРМІНУ І ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, АСОЦІЙОВАНУ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Дана оцінка впливу метаболітотропних лікарських засобів (метформіну і тіотриазоліну), які булі включені до стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан), на ефективність лікування за результатами кластерного аналізу.

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, метформін, тіотриазолін, нейронні мережі.*

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25–30 % дорослого населення економічно розвинених країн. Така саме картина спостерігається і в Україні [1–3]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності [2, 4, 5]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки дозволяє визначити нові шляхи її ефективної фармакотерапії [6–10].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих серцево-судинній патології [11–13]. В 1988 р. G. Reaven сформулював концепцію «синдрому Х» («метаболічний синдром»), яка об'єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліпопротеїдемія (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [3, 14, 15]. При ІР знижується чутливість тканин до дії інсуліну, а в результаті зменшується утилізація глюкози [14, 16]. Вважають, що ІР передує розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Компенсаторною відповіддю на резистентність тканин до інсуліну є збільшення синтезу інсуліну в β-клітинах підшлункової залози та його надмірна секреція в кров [11, 14]. Гіперінсулінемія – закономірний наслідок ІР – залучена в становлення компонентів метаболічного синдрому, а також в патогенез і прогресування АГ. Вона веде до активації симпатоадреналової і ренін-ангіотензинової систем з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, реніну, ангіотензину II. Внаслідок цього спостерігаються підвищення реабсорбції іонів Na^+ в ниркових канальцях, проліферація гладком'язових клітин в артеріальних судинах, а також їх спазм [9, 13]. Крім того, гіперінсулінемія веде до зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази, що, у свою чергу, веде до розвитку гіпертригліцеридемії [17–19]. Усі ці фактори сприяють неефективності антигіпертензивної терапії, яку часом важко оцінити звичайними методами спостереження динаміки артеріального тиску (АТ) [4].

Необхідність фармакотерапевтичної корекції ІР, спрямованої на зменшення її негативного впливу на обмін ліпідів, функцію ендотелію та ін., не викликає сумніву. Для подолання ІР має значення посилення дії інсуліну, пригнічення продукції глюкози, зменшення постпрандіальної гіперглікемії.

Одним з найбільш вивчених препаратів, що дозволяє досягти позитивних результатів, є метформін. Дія метформіну пов'язана з підвищенням спорідненості тканинних рецепторів до інсуліну [11, 16]. І хоча точні механізми цього явища невідомі, встановлено, що препарат покращує інсулінрецепторну взаємодію шляхом активації процесів фосфорилування бета-субодиниці інсулінового рецептора. Негативним моментом в механізмі дії метформіну є незначна стимуляція анаеробного гліколізу, що може сприяти накопиченню молочної кислоти, тобто розвитку лактоацидозу [14, 16].

Нещодавно в арсеналі лікаря з'явилися препарати нової групи – тіазолідиндіони (глітазони), які належать до групи селективних агоністів PPAR-гама, ядерних рецепторів, активно залучених у жировий і вуглеводний обміни, регуляцію чутливості до інсуліну [11]. Дія глітазонів заснована на активації метаболізму глюкози і ліпідів переважно в м'язовій і жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендогенного інсуліну [7]. При прийомі глітазонів підвищується синтез інсуліну в бета-клітинах підшлункової залози, збільшується маса панкреатичних острівців. Підвищується синтез глікогену в печінці і знижується глюконеогенез [11, 14]. Знижується глікемія як натщесерце, так і після прийому їжі. Глікемізуюча дія глітазонів супроводжується зниженням рівнів інсуліну і проінсуліну в крові. Знижується також рівень тригліцеридів (ТГ) [17, 18]. Останнім часом з'явилися дані про зростання ризику серцево-судинних ускладнень [15].

Відомо про метаболітотропну, антиоксидантну та енерготропну дію тіотриазоліну [14]. Вважають, що в основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ (за рахунок збереження окисної продукції енергії на трикарбоновій ділянці та впливу на активацію дикарбонової ділянки), стабілізувати метаболізм клітини [11,18]. Безперечне значення також мають адитивні і плейотропні ефекти тіотриазоліну. Встановлена його здатність потенціювати ефекти базисних препаратів і зменшувати їх системну токсичність [14].

Метою дослідження було оцінити ефективність лікування хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), асоційовану з ІР, при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії і терапії, що включає метформін і тіотриазолін.

Матеріал і методи. Було проліковано 193 хворих на есенціальну (первинну) гіпертензію (ГХ) II стадії, яка асоціюється з ІР. Вік хворих складав 42–67 років. Наявність і ступінь виразності АГ встановлювали відповідно до Наказу МОЗ Україні № 54 від 14.02.02. АТ вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфігмоманометра фірми Ramed (Нідерланди) за методом Н.С. Короткова в положенні хворих сидячи (після 5-хвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2–3 хв, фіксували середнє значення трьох вимірювань; визначали систолічний і діастолічний АТ (САТ і ДАТ). Розраховували значення середнього АТ ($АТ_{ср}$). $АТ_{ср}$ є інтегральним показником, що дозволяє оцінювати одночасно ДАТ і САТ. Електрокардіографічно реєстрували частоту серцевих скорочень (ЧСС). Розраховували хвилинний об'єм кровообігу (ХОК) за методом Н.Н. Савіцького (1974).

З метою виявлення ІР усім хворим визначали рівень глюкози натщесерце в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2–3 дні) рівень глюкози натщесерце був вище або дорівнював 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз ЦД 2-го типу (призначалася консультація ендокринолога, а також вимірювався глікозильований гемоглобін – HbA1c). Якщо рівень глюкози був менше 6,1 ммоль/л, але вище 5,6 ммоль/л, проводили пероральний тест на толерантність до глюкози. В нормі через одну годину після прийому 75 г глюкози рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень цукру через дві години дорівнює або вище 7,8 ммоль/л, то говорять про порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Хворим, у яких початкові значення глюкози натщесерце були вище 6,1 ммоль/л, а рівень глікемії через дві години після навантаження глюкозою вище 7,8 ммоль/л, оцінювали рівень інсуліну. Рівень інсуліну в крові визначали імуноферментним методом (ридер PR2100 Sanofi diagnostic pasteur, Франція) за допомогою набору Insulin ELISA. Очікувані діапазони значень в нормі 2,0–25,0 мМЕ/мл. Надалі розраховувався індекс HOMA-IR. Значення HOMA-IR, який дає чисельну оцінку рівня ІР, вищі, ніж 2,7–3,0. Для оцінки стану обміну ліпідів визначали рівень загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові за методом Ілька, що базується на реакції Ліберманна – Бурхардта; рівень ТГ; вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) за методом Бурштейна, потім ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та індекс атерогенності (ІА).

До початку проведення фармакотерапії хворі були поділені на три групи. Першу групу склали 30 пацієнтів з найменш значущими рівнями показників глікемії через дві години після навантаження глюкозою, рівня інсуліну, індексу HOMA-IR, ЛПДНЩ та ІА. Другу групу – 32 пацієнти з середніми значеннями цих показників. До 3-ї групи увійшов 31 хворий з найбільш високими значеннями вказаних показників. Високий рівень цих показників розцінювався як найбільш вагомий чинник, який ускладнює перебіг ГХ. Таким чином, найбільш значущі прояви ІР і порушень обміну ліпідів були у хворих 3-ї групи. Хворі 1-ї групи отримували стандартну фармакотерапію: периндоприл в дозі 5–10 мг на добу (на один прийом) + кандесартан в дозі 8 мг на добу (на один прийом). Хворі 2-ї групи в складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5–10 і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували метформін в дозі 1000 мг на добу (в два прийоми). Хворі 3-ї групи в складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл+кандесартан у тих самих дозах) отримували тіотриазолін в дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом, в три прийоми) і метформін в дозі 1000 мг на добу (в два прийоми). Для впливу на стан обміну ліпідів хворі всіх груп отримували аторвастатин в дозі 10–20 мг/добу. Лікування здійснювалося впродовж 16 тижнів.

Результати досліджень обраховані статистично з використанням дисперсного аналізу (у випадку нормального закону розподілу), критерію Крускала – Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормального), для проведення попарних порівнянь методи множинних порівнянь [20]. Для визначення динаміки зміни показників використано t-критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу), Т-критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального) [21]; для порівняння якісних ознак – критерій χ^2. Відмінність вважалася статистично значущою при $p<0,05$.

Для оцінки ефективності методів фармакотерапії було використано кластерний аналіз [6]. Кластерний аналіз проведено за методом побудови нейромережевих карт Кохонена [6].

Результати та їх обговорення. Динаміка показників у хворих на ГХ з ІР до початку, а також через 16 тижнів після проведення фармакотерапії, що включала метформін і тіотриазолін, наведена в табл. 1. Як видно із даних табл. 1, усі три варіанти лікування ефективно знижують САТ і ДАТ. У хворих 2-ї та 3-ї груп, які у складі стандартної терапії отримували метаболітотропні препарати, показники обміну вуглеводів і ліпідів істотно відрізнялася від таких у хворих 1-ї групи (табл. 1), зменшувалися прояви ІР, дисліпопротеїдемія, знижувався ІА (табл. 2).

Для оцінки зміни стану пацієнтів за всіма показниками було побудовано ней-

Таблиця 1. Динаміка показників при проведенні стандартної що включала метформін і тіотриазолін, у хворих на

Показник	1-ша група (n=64)	
	до лікування	після 16 тижнів лікування
САТ, мм рт. ст.	168,2±1,0	135,1±0,7
ДАТ, мм рт. ст.	99,7±0,7	81,3±0,9
Глікемія натщесерце, ммоль/л	5,84±0,02	5,80±0,02
Глікемія через 2 год після навантаження глюкозою, ммоль/л	8,00±0,02	7,94±0,02
Рівень інсуліну в плазмі крові, мМЕ/мл	19,4±0,5	19,3±0,5
Рівень ЗХС, ммоль/л	5,8±0,1	5,4±0,1
Рівень ТГ, ммоль/л	4,2±0,2	3,9±0,2
Рівень ЛПВЩ, ммоль/л	0,95±0,02	1,09±0,02
Рівень ЛПНЩ, ммоль/л	3,0±0,1	2,6±0,1
Рівень ЛПДНЩ, ммоль/л	1,92±0,08	1,75±0,08
Рівень альдостерону, пкмоль/л	209,3±7,7	140,4±4,1
Рівень активності реніну, (нг·мл)/год	6,5±0,1	5,1±0,1
Рівень добової екскреції НА з сечею, нмоль	682,8±12,9	589,7±9,7

Примітка. $p<0,05$; * відмінності статистично значущі у порівнянні з 1-ю групою; # у порівнянні критерій Данна у випадку відмінності закону розподілу від нормального).

Тут і в табл. 2.

ронну мережу Кохонена. Кластеризація проводилась у 18-вимірному просторі ознак: САТ (Х1), ДАТ (Х2), $AT_{ср}$ (Х3), ЧСС (Х4), ХОК (Х5), глікемія натщесерце (Х6), глікемія через дві години після навантаження глюкозою (Х7), рівень інсуліну в плазмі крові (Х8), показник індексу HOMA-IR (Х9), рівні ЗХС (Х10), ТГ (Х11), ЛПВЩ (Х12), ЛПНЩ (Х13), ЛПДНЩ (Х14), ІА (Х15), альдостерону в плазмі крові (Х16), активності реніну плазми крові (Х17), добової екскреції НА із сечею (Х18) – до початку фармакотерапії, а також через 2, 4, 8, 12 і 16 тижнів лікування. Таким чином, кластерний аналіз проводився для 558 об'єктів у 18-вимірному просторі ознак.

При проведенні такого аналізу надзвичайно важливо визначити кількість кластерів, у які проводиться розподіл, бо від цього залежить ефективність наступного аналізу [20, 22]. Число кластерів оптимізувалось за показником контрастності розбиття [22], рис. 1. Оптимальна кількість кластерів розбиття для нашого завдання дорівнює 2. Проте подальший аналіз такого розбиття показав, що в цьому випадку до одного кластера були віднесені всі 93 випадки, які представляють стан пацієнта до проведення лікування, до іншого – останні 465 випадків, що не дозволяють оцінити динаміку зміни стану хворих. Як видно з рис. 1, розділення результатів у чотири кластери (розділення у три кластери виявилося неможливим) також дає досить високе значення показника контрастності, подальше ж збільшення числа кластерів призводить до розбиття «однорідних» об'єктів [22]. У зв'язку з цим для проведення аналізу остаточно було вибрано розбиття об'єктів у чотири кластери, причому до Cl1 було віднесено 62 спостереження, Cl2 – 209, Cl3 – 94, Cl4 – 193 спостереження.

Положення центрів чотирьох виділених кластерів у 18-вимірному просторі ознак наведено на рис. 2. Виходячи з аналізу положень центрів кластерів, можна вважати, що спостереження, віднесені до Cl3, характеризуються «незадовільним» станом по сукупності 18 показників (так, для них характерні найбільш високі значення Х1, Х2, Х3, Х6, Х7, Х16, Х17). На протилежність цьому кластеру до Cl2 відносяться спостереження з найбільш низькими значеннями показників Х1, Х2, Х3, Х4, Х6, Х7, Х8, Х9, Х11, Х14, Х15, Х16, Х17, Х18 і найбільш високими значеннями показників Х5 і Х12, що дозволяє говорити про спостереження, віднесені до цього кластера, як про такі, що відповідають «задовільному» стану. В цьому

антигіпертензивної фармакотерапії та фармакотерапії, гіпертонічну хворобу і інсулінорезистентність (X±m)

2-га група (n=64)		3-тя група (n=65)	
до лікування	після 16 тижнів лікування	до лікування	після 16 тижнів лікування
168,1±1,0	133,8±0,7	169,9±1,1	132,9±0,6
99,0±0,7	80,9±0,9	98,9±0,7	80,3±0,7
5,89±0,02	5,73±0,02	5,78±0,01	5,52±0,02*
7,98±0,02	7,69±0,03*	8,11±0,02*	7,54±0,02*
20,2±0,4	18,3±0,4	23,4±0,7*	18,1±0,5
6,9±0,1*	6,3±0,1*	6,5±0,1*#	5,3±0,1#
5,0±0,1*	4,6±0,1*	5,0±0,2*	3,8±0,2#
0,95±0,02	1,12±0,02	0,87±0,03	1,17±0,02*
3,6±0,1*	3,1±0,1*	3,2±0,2	2,4±0,1#
2,29±0,03*	2,08±0,04*	2,31±0,10*	1,75±0,08#
208,5±7,8	140,3±6,7	214,2±6,9	122,7±4,0*
6,2±0,2	4,6±0,1*	6,7±0,2	4,0±0,2*#
667,1±10,1	576,2±5,9	688,5±15,7	543,0±11,1*

з 2-ю групою (методи множинних порівнянь: критерій Шеффе у випадку нормального закону розподілу, *Таблиця 2. Динаміка розрахункових показників при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії та фармакотерапії, що включала метформін і тіотриазолін, у хворих на гіпертонічну хворобу і інсулінорезистентність (X±m)*

Показник	1-ша група (n=64)	2-га група (n=64)	3-тя група (n=65)
$АТ_{ср}$, мм рт. ст.			
до лікування	122,5±0,8	122,0±0,8	122,6±0,8
через 16 тижнів	97,9±1,6	98,5±0,8	98,8±0,6
ХОК, мл/хв			
до лікування	3618,0±96,8	3662,0±95,1	3728,0±83,7
через 16 тижнів	3245,0±190,1	3373,0±70,9	3449,0±71,3
HOMA-IR			
до лікування	5,0±0,1	5,3±0,1	6,0±0,2*
через 16 тижнів	4,9±0,1	4,7±0,1	4,7±0,1
IA			
до лікування	5,2±0,2	6,3±0,2*	6,5±0,2*
через 16 тижнів	4,0±0,1	4,7±0,1*	$3,6±0,1^{*\#}$

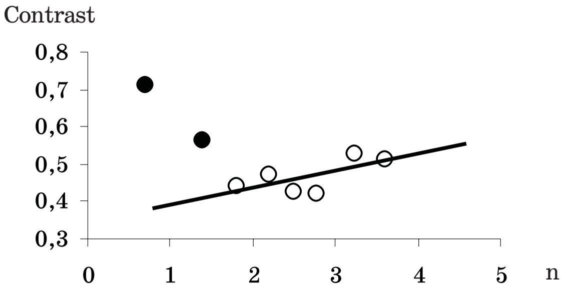


Рис. 1. Аналіз залежності показника контрастності (Contrast) від кількості кластерів розподілу (n)

випадку Cl1 і Cl4 відповідають деякому «проміжному» стану пацієнта. Динаміка зміни «стану» хворих, яким проводилася різна терапія, наведена в табл. 3.

До проведення лікування хворі усіх груп лікування знаходилися в «незадовільному» (Cl3) стані, переходячи все більшою мірою в «задовільний» (Cl2) стан при лікуванні. Так, на восьмому тижні лікування 43,3 % (ВІ 25,7–61,9 %) пацієнтів 1-ї групи терапії, 51,5 % (ВІ 34,1–68,8 %) 2-ї та 77,4 % (ВІ 60,6–90,6 %) 3-ї групи терапії вже знаходи-

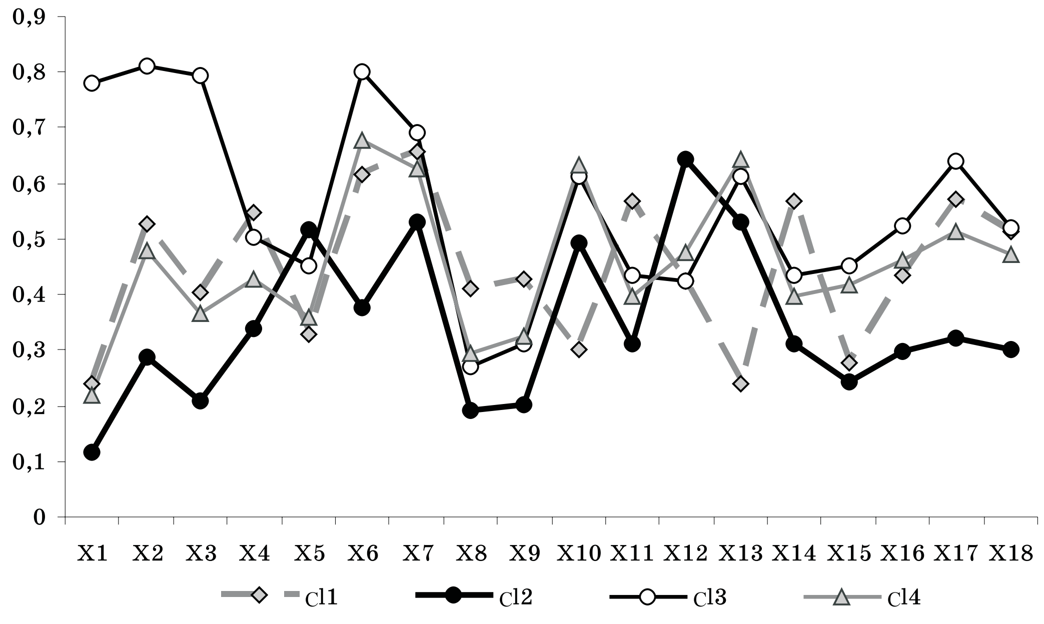


Рис. 2. Положення центрів чотирьох кластерів у 18-вимірному просторі ознак. Значення показників наведено у відносних одиницях (0 відповідає мінімальному за вибіркою значенню показника, 1 – максимальному)

Таблиця 3. Динаміка зміни стану пацієнтів при проведенні стандартної антигіпертензивної фармакотерапії та фармакотерапії, що включала метформін і тіотриазолін, у хворих на гіпертонічну хворобу і інсулінорезистентність

Група лікування	Стан пацієнта	Число пацієнтів у тижні спостереження					
		до лікування	2-й	4-й	8-й	12-й	16-й
1-ша	Cl3 (незадов.)	30	1	–	–	–	–
	Cl4 (пром.)	–	18	19	11	7	6
	Cl1 (пром.)	–	7	6	6	5	5
	Cl2 (задов.)	–	4	5	13	18	19
2-га	Cl3 (незадов.)	32	–	–	–	–	–
	Cl4 (пром.)	–	28	25	12	8	5
	Cl1 (пром.)	–	3	3	3	1	2
	Cl2 (задов.)	–	1	4	17	23	25
3-тя	Cl3 (незадов.)	31	–	–	–	–	–
	Cl4 (пром.)	–	25	20	3	1	–
	Cl1 (пром.)	–	6	4	4	4	3
	Cl2 (задов.)	–	–	7	24	26	28

лись у «задовільному» стані (рис. 3), відмінність статистично значуща (p=0,02).

На 16-му тижні лікування 63,3 % (ВІ 44,8–80,0 %) пацієнтів 1-ї групи терапії, 78,1 % (ВІ 61,7–90,9 %) 2-ї і 90,3 % (ВІ 77,0–98,26 %) 3-ї групи вже знаходились у «задовільному» стані (рис. 4), відмінність статистично значуща (p=0,04).

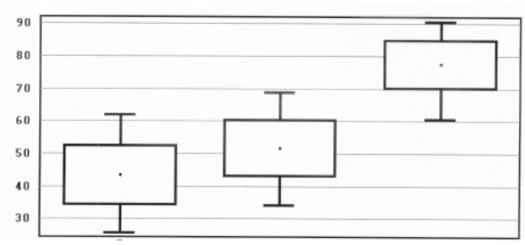


Рис. 3. Інтервальна оцінка частки пацієнтів, стан яких за результатами кластерного аналізу оцінюється як «задовільний» для трьох видів терапії (8-й тиждень лікування)

Отже, можна відзначити, що ефект лікування при застосуванні 3-го виду терапії для більшості пацієнтів був досягнений вже до 8-го тижня терапії (відмінність від 1-ї та 2-ї груп статистично значуща, p=0,02). При цьому і до 16-го тижня лікування ефективність терапії в 3-й групі вища, ніж в двох інших (p=0,04).

При аналізі ефективності лікування (1-ша та 2-га групи) слід зазначити, що середнє значення віку пацієнтів, у яких ефект лікування до 16-го тижня не був досягнений, складало (55,9±1,3) року, середнє значення віку пацієнтів, у яких ефект лікування до 16-го тижня був досягнений, складало (50,7±1,1) року (відмінність статистично значуща, p=0,006). Це дозволяє зробити припущення про низьку ефективність терапії 1-ї та 2-ї груп для пацієнтів літнього віку. У 3-й групі лікування не досягнуто ефекту

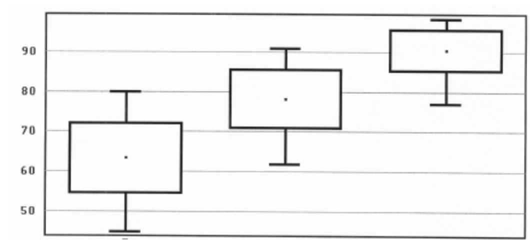


Рис. 4. Інтервальна оцінка частки пацієнтів, стан яких за результатами кластерного аналізу оцінюється як «задовільний» для трьох видів терапії (16-й тиждень лікування)

лише в трьох випадках, що не дозволяє судити про вплив віку на ефективність такої терапії.

Висновки

1. Використання методу побудови нейронних мереж Кохонена дозволило оцінити ефективність стандартної фармакотерапії і комбінацій метформіну і тіотриазоліну у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з інсулінорезистентністю, у багатовимірному просторі показників, що характеризують стан хворого.

2. Включення в стандартну фармакотерапію (периндоприл + кандесартан) метформіну + тіотриазоліну (3-тя група) забезпечує максимальну ефективність лікування хворих на артеріальну гіпертензією, що асоціюється з інсулінорезистентністю, по сукупності впливу на показники артеріального тиску, обміну вуглеводів і ліпідів, а також стан симпатоадреналової та ренін-ангіотензинової систем до 8-го тижня його проведення, при цьому до 16-го тижня ефективність лікування в 3-й групі вища, ніж в 1-й та 2-й (p=0,04).

Список літератури

1. *Ахметзянова Э. Х.* Распространенность артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа / Э. Х. Ахметзянова, Д. У. Аллабердина // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 1. – С. 25–28.

2. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах / Г. С. Жуковский, В. В. Константинов, Т. А. Варламова [и др.] // Рус. мед. журн. – 1997. – Т. 5, № 7. – С. 551–558.

3. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin / C. M. Chu, P. Cosper, F. Orio [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, № 1. – P. 100–104.

4. *Волов Н. А.* Проблемы и достижения в измерении артериального давления / Н. А. Волов, В. А. Кокорин, В. А. Люсов // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 19. – С. 16–18.

5. *Dudoit S.* A prediction-based resampling method for estimating the number of clusters in a dataset / S. Dudoit, J. Fridlyand // Genome Biology. – 2002. – Vol. 3, № 7. – P. 23–25.

6. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы «Депрессии» / В. Н. Казаков, Ю. Е. Лях, И. И. Кутько [и др.]. – Донецк : Изд-во ДонГМУ, 2001 – 160 с. – (Серия «Очерки биологической и медицинской информатики» : в 4 кн., кн. 3).

7. *Кириченко А. А.* Лечение гипертонической болезни у женщин в постменопаузе / А. А. Кириченко // Практикующий врач. – 2003. – № 1. – С. 31–37.

8. *Корнеева О. Н.* Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 5. – С. 34–38.

9. *Мареев Ю. В.* Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на разных уровнях / Ю. В. Мареев // Практикующий врач. – 2000. – № 8. – С. 23–24.

10. Возможности применения бета-блокаторов у больных метаболическим синдромом / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, В. Б. Сергиенко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 6. – С. 202–205.

11. *Гринь В. К.* Поширеність порушень обміну вуглеводів у хворих на артеріальну гіпертензію / В. К. Гринь, О. М. Нальотова, О. В. Мельник // Клін. фармація. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 9–11.

12. *Джанашия П. Х.* Оценка состояния инсулинового обмена у больных артериальной гипертонией как метод ранней диагностики сопутствующего метаболического Х-синдрома / П. Х. Джанашия, В. А. Диденко // Рос. кардиол. журн. – 1999. – № 5. – С. 43–47.

13. Артериальная гипертензия и метаболический синдром Х / М. В. Мельник, Т. Е. Рыбкина, М. В. Чубаров [и др.] // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 21. – С. 16–19.

14. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.

15. Insulin sensitivity: Gender-related differences in subjects with normal glucose tolerance / G. P. Carnevale Schianca, L. Castello, R. Rapetti [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2006. – Vol. 16, № 5. – P. 339–344.

16. *Мельник М. В.* Метаболический синдром. Новые подходы к лечению / М. В. Мельник // Кардиология. – 2000. – № 8. – С. 26–32.

17. *Гринь В. К.* Стан обміну ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію в залежности від наявності/відсутності інсулінорезистентності / В. К. Гринь, О. М. Нальотова // Клін. фармація. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 25–27.

18. *Кукес В. Г.* Проблемы взаимодействия лекарственных средств в кардиологической практике: антигипертензивные и гиполипидемические препараты / В. Г. Кукес, А. В. Семенов, Д. А. Сычев // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 20. – С. 48–54.

19. *Elliott W. J.* Systemic hypertension / W. J. Elliott // Curr. Probl. Cardiol. – 2007. – Vol. 32, № 4. – P. 201–259.

20. *Лях Ю. Е.* Обоснование выбора оптимального числа кластеров для метода самоорганизующихся карт Кохонена / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Клин. информатика и телемедицина. – 2005. – Т. 2, № 1. – С. 124.

21. *Кукес В. Г.* Современная фармакотерапия гиперлипидемий: взгляд клинического фармаколога / В. Г. Кукес, А. В. Семенов // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 27. – С. 34–38.

22. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк, К., 2006. – 214 с.

Е.Н. Налетова, В.Г. Гурьянов

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ МЕТФОРМИНА И ТИОТРИАЗОЛИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Дана оценка влияния метаболитотропных лекарственных средств (метформина и тиотриазолина), которые были включены в стандартную антигипертензивную фармакотерапию (периндоприл+кандесартан), на эффективность лечения по результатам кластерного анализа.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, метформин, тиотриазолин, нейронные сети.*

O.M. Nalotova, V.G. Guryanov

INFLUENCE OF METFORMINUM AND TIOTRIAZOLIN COMBINATIONS ON EFFECTIVENESS OF THE STANDARD PHARMACOTHERAPY FOR PATIENTS BY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE

In the article the estimation of influence of metabolic drugs (metforminum and thyotriazolinum) as part of standard pharmacotherapy (candesartanum+perindoprilum) on treatments effectiveness is presented by results a cluster analysis.

Key words: *arterial hypertension, insulin resistance, metforminum, thyotriazolinum, neuron networks.*

Поступила 20.10.11

УДК 616.12-008.46-085:616.379-008.64

В.И. Волков, С.А. Серик

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

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ КАРВЕДИЛОЛА И БИСОПРОЛОЛА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Исследовано влияние вазодилатирующего β-блокатора карведилола и β_1-селективного адреноблокатора бисопролола на метаболические, иммуновоспалительные факторы и клинико-инструментальные признаки сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. Карведилол в отличие от бисопролола способствовал уменьшению иммуновоспалительной активности и оксидативного стресса, улучшению глюкометаболического состояния и эндотелийзависимой вазодилатации. Эти плейотропные эффекты карведилола сопровождались улучшением диастолической функции левого желудочка и существенным повышением качества жизни пациентов.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, β-блокаторы.*

Бета-блокаторы являются одним из основных компонентов лечения сердечной недостаточности (СН) при сахарном диабете (СД). В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению диабета для лечения СН у больных СД рекомендуются три β-блокатора: карведилол, бисопролол, метопролола сукцинат [1].

Есть основания предполагать, что наиболее оптимальным β-блокатором для лечения больных СН с СД 2-го типа является карведилол [2]. Этот препарат обладает антиоксидантными свойствами. Благодаря α_1-адреноблокаде, карведилол оказывает вазодилатирующее действие, что способствует уменьшению инсулинорезистентности и дислипидемии, улучшению почечного кровотока, снижению микроальбуминурии. Кроме того, карведилол способен подавлять активность цитокинов [3]. Метаболические преимущества карведилола перед метопролола тартратом были доказаны в исследовании GEMINI у больных СД 2-го типа с артериальной гипертензией [4, 5]. Определённые данные в пользу карведилола получены при ретроспективном анализе результатов исследования COMET: у больных с СН лечение карведилолом ассоциировалось с меньшим количеством осложнений диабета и новых случаев диабета, чем лечение метопролола тартратом [6].

Вместе с тем, значимость антиоксидантных и вазодилатирующих свойств β-блокаторов у больных диабетом с СН остаётся не совсем ясной. Так, ещё один вазодилатирующий β-блокатор с антиоксидантными свойствами и благоприятным для диабета метаболическим профилем небиволол в крупномасштабном исследовании СН SENIORS в группе больных диабетом не оказывал какого-либо влияния на первичную конечную точку (общая смертность и сердечно-сосудистые госпитализации) [7].

Рекомендации по применению β-блокаторов у диабетиков с СН основаны на анализе групп больных диабетом, включённых в многоцентровые исследования этих препаратов при СН. Специально спланированных клинических испытаний по лечению СН у больных диабетом не проводилось. И вопрос об оптимальном β-блокаторе для лечения СН у больных СД 2-го типа требует дальнейшего изучения [8].

Целью настоящей работы явилось исследование влияния вазодилатирующего β-блокатора карведилола в сравнении с β_1-селективным адреноблокатором бисопрололом на метаболические, иммуновоспалительные факторы и клинико-инструментальные признаки СН у больных СД 2-го типа.

Материал и методы. В исследование включено 39 больных ишемической болезнью сердца с СД 2-го типа и СН II–III ФК с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка менее 50 %. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В обследование не включали больных с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10 %, анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 суток) эпизодами острой СН, острым коронарным синдромом в течение предшествующих трёх месяцев, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, пароксизмальными тахикардиями, экстрасистолической аритмией, хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

получали метформин (500–850 мг дважды в сутки) или гликлазид MR (30–60 мг в сутки) или их комбинацию.

Обследование проводилось перед назначением β-блокаторов и после 12 недель лечения. Оценивали функциональное состояние пациентов по данным теста 6-минутной ходьбы, клиническое состояние по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) больного с хронической СН в модификации В.Ю. Мареева [9], качество жизни по Миннесотскому опроснику Living with Heart Failure Questionnaire – «Жизнь с сердечной недостаточностью» [10].

Эндотелийзависимую вазодилатацию иссследовали в пробе с реактивной гиперемией. Проводили количественную двухмер-

Таблица 1. Динамика АД, ЧСС, систолической и диастолической функции левого желудочка, клинического и функционального состояния больных СН с СД 2-го типа при лечении карведилолом и бисопрололом ($M \pm m$)

Показатель	Группы, получавшие				
	карведилол (n=18)		бисопролол (n=21)		p^
	до лечения	после 12 недель лечения	до лечения	после 12 недель лечения	
САД, мм рт. ст.	147,19±4,79	129,19±2,31#	149,73±4,97	131,29±2,69#	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	90,17±2,24	81,02±1,30*	88,22±1,91	78,81±1,11#	>0,05
ЧСС, уд/мин	77,42±2,75	70,43±1,25*	79,07±2,11	68,92±1,19*	>0,05
ФВ, %	45,25±2,01	49,01±1,57*	44,78±1,93	48,71±1,67*	>0,05
E/A	0,85±0,07	1,03±0,09*	0,81±0,09	0,91±0,08	>0,05
DT, c	0,211±0,010	0,194±0,012	0,207±0,014	0,198±0,011	>0,05
ШОКС, баллов	4,68±0,67	3,24±0,54*	4,52±0,58	3,07±0,51*	>0,05
Дистанция в тесте 6-минутн. ходьбы, м	282,31±23,22	349,32±20,47*	289,52±20,74	348,87±21,34*	>0,05
Качество жизни, баллов	39,30±2,97	24,34±2,67#	41,06±2,93	31,41±2,62*	<0,05

Примечание. * $p<0,05$; # $p<0,01$; достоверность в сравнении с показателем до лечения; ^ достоверность различий между показателями в группах, после 12 недель лечения.

Карведилол («Кориол», KRKA) в начальной дозе 6,25–12,50 мг 2 раза в день был назначен 18 больным, бисопролол в начальной дозе 1,25–2,50 мг 1 раз в день – 21 пациенту. Базовая терапия включала ингибиторы АПФ – эналаприла малеат (5–20 мг сутки) или лизиноприл (5–20 мг в сутки), которые пациенты принимали на протяжении не менее 4 недель до включения в исследование, аспирин (75–100 мг в сутки), статины – аторвастатин (10 мг в сутки) или симвастатин (20 мг в сутки), диуретики (фуросемид, индапамид). Пациенты с систолической дисфункцией левого желудочка получали спиронолактон. Все больные также

ную эхокардиографию с определением фракции выброса левого желудочка. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали методом допплер-эхокардиографии по показателям трансмитрального диастолического кровотока. Определяли максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения (E, см/с), максимальную скорость трансмитрального кровотока в течение систолы левого предсердия (A, см/с), соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (E/A), продолжительность замедления пика раннего диастолического наполнения (DT, с).

Уровни провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) определяли иммуноферментным методом с помощью наборов, произведённых ООО «Укрмедсервис» (Украина). Маркёр оксидативного стресса малоновый диальдегид (МДА) исследовали фотометрическим методом. Гликозилированный гемоглобин определяли в плазме крови в реакции с тиобарбитуровой кислотой с использованием набора реактивов фирмы «Реагент» (Украина). Инсулин исследовали в плазме крови с помощью иммуноферментных наборов фирмы «DRG» (Германия). Для количественной оценки степени выраженности инсулинорезистентности использовали математическую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA) с определением индекса HOMA-IR по формуле

$$\text{HOMA-IR} = \text{инсулин натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л/22,5)}.$$

Полученные данные статистически обработали.

Результаты. Группы больных, получавших карведилол и бисопролол, не отличались по демографическим показателям, исходному уровню артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС). Не отмечено существенных различий во фракции выброса и диастолической функции левого желудочка, сумме баллов по ШОКС и дистанции, пройденной в тесте 6-минутной ходьбы (табл. 1).

После 12 недель лечения АД и ЧСС в сравниваемых группах снизились в равной степени. Сходным было и увеличение фракции выброса левого желудочка. В конце периода наблюдения различий между группами, получавшими карведилол и бисопролол, не было (табл. 1).

В группе, получавшей карведилол, установлен достоверный прирост соотношения максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка E/A ($p<0,05$), что свидетельствует об улучшении его диастолической функции. В группе, получавшей бисопролол, возрастание этого показателя было несущественным. Однако различие между сравниваемыми группами в конце периода наблюдения не достигало статистической значимости ($p>0,05$). Продолжительность замедления пика раннего диастолического наполнения (DT) практически не менялась.

В одинаковой степени при использовании этих α-блокаторов улучшилось клиническое состояние пациентов, оцениваемое по ШОКС ($p<0,05$). Уменьшение суммы баллов в группе, получавшей карведилол, составило 30,67 %, в группе, получавшей бисопролол, – 32,08 %. Не было заметных отличий в динамике функционального состояния больных: дистанция, пройденная в тесте 6-минутной ходьбы больными, которые получали карведилол, возросла на 23,73 % ($p<0,05$), увеличение дистанции у пациентов, которым назначался бисопролол, составило 20,39 % ($p<0,05$). В результате сумма баллов по ШОКС, дистанция теста 6-минутной ходьбы после 12 недель наблюдения в группах были вполне сопоставимы (табл. 1).

По результатам анализа Миннесотской анкеты при приёме карведилола отмечалось более существенное улучшение качества жизни больных. Если в группе, получавшей карведилол, сумма баллов уменьшилась на 38,07 % ($p<0,01$), то в группе, получавшей бисопролол, она уменьшилась на 23,50 % ($p<0,05$). В конце периода наблюдения сумма баллов в первой группе была достоверно меньше, чем во второй.

При анализе метаболических эффектов исследуемых β-блокаторов установлены существенные различия в пользу карведилола. В группе пациентов, которые получали карведилол, происходило достоверное уменьшение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR ($p<0,05$) и уровня гликозилированного гемоглобина ($p<0,05$), несколько уменьшался уровень инсулина (табл. 2). При использовании бисопролола каких-либо достоверных изменений этих показателей не отмечено, и через 12 недель лечения HOMA-IR и гликозилированный гемоглобин в группе, получавшей карведилол, были значительно меньше.

Уровни ФНО-α в обеих группах снижались достоверно, но использование карведилола приводило к большему уменьшению концентрации этого ключевого в патогенезе СН цитокина: его уровень после 12 недель терапии был достоверно ниже ($p<0,05$), чем при использовании бисопролола (табл. 3).

Оценка динамики МДА позволила установить его достоверное уменьшение в обеих группах (табл. 3). Однако карведилол способствовал снижению уровня МДА в большей степени: в конце периода наблюдения уровень этого маркёра оксидативного стресса оказался значимо меньше, чем в группе с использованием бисопролола ($p<0,05$).

При применении карведилола более выраженно улучшалось функциональное со-

Таблица 2. Инсулин, инсулинорезистентность и гликозилированный гемоглобин у больных СН с СД 2-го типа в динамике лечения карведилолом и бисопрололом ($M \pm m$)

Показатель	Группы, получавшие				$p^{\#}$
	карведилол (n=18)		бисопролол (n=21)		
	до лечения	после 12 недель лечения	до лечения	после 12 недель лечения	
Инсулин, мкЕд/мл	15,36±2,45	12,36±1,98	15,89±2,76	16,06±2,18	>0,05
HOMA-IR	7,92±0,34	6,45±0,31*	7,81±0,26	7,74±0,29	<0,05
Гликозилированный гемоглобин, %	7,11±0,21	6,43±0,25*	7,24±0,28	7,12±0,26	<0,05

Примечание. * $p<0,05$, достоверность в сравнении с показателем до лечения; # достоверность различий между показателями в группах после 12 недель лечения.

Здесь и в табл. 3.

Таблица 3. Уровни ФНО-β, МДА и эндотелийзависимая вазодилатация у больных СН с СД 2-го типа в динамике лечения карведилолом и бисопрололом ($M \pm m$)

Показатель	Группы, получавшие				$p^{\#}$
	карведилол (n=18)		бисопролол (n=21)		
	до лечения	после 12 недель лечения	до лечения	после 12 недель лечения	
ФНО-α, пкг/мл	42,72±3,71	27,56±3,12*	40,85±3,64	35,54±3,43	<0,05
МДА, мкмоль/л	8,05±0,52	6,31±0,41*	8,17±0,53	7,26±0,39	<0,05
Прирост $d_{пл. арт.}$, Δ%	5,24±1,04	8,46±1,01*	5,18±1,21	6,28±1,28	>0,05

стояние эндотелия, и прирост диаметра плечевой артерии ($d_{пл. арт.}$) в пробе с реактивной гиперемией через 12 недель лечения был достоверно выше, чем в группе, принимавшей бисопролол ($p<0,05$).

Обсуждение результатов. Сравнение гемодинамических и клинических эффектов карведилола и бисопролола показало существенное преимущество первого в улучшении диастолической функции левого желудочка и повышении качества жизни больных, тогда как фракция выброса левого желудочка, клиническое и функциональное состояние пациентов в сравниваемых группах улучшались одинаково. Отсутствие при этом различий в степени снижения ЧСС может указывать на одинаковую степень достигнутой адреноблокады. Несмотря на это, в группе с использованием карведилола уменьшались индекс инсулинорезистентности и уровень гликозилированного гемоглобина, в большей степени снижались уровни маркёра оксидативного стресса МДА и провоспалительного цитокина ФНО-α, улучшалась эндотелийзависимая вазодилатация.

Очевидно, отмеченные уменьшение оксидативного стресса, воспалительной активации, улучшение эндотелийзависимой вазодилатации отчасти обусловлены известными противовоспалительными, антиоксидантными, эндотелийзависимыми эффектами ингибиторов АПФ и статинов, которые получали пациенты обеих групп. Однако выявленные различия в динамике МДА, ФНО-α, эндотелийзависимой вазодилатации однозначно свидетельствуют о превосходстве карведилола во влиянии на эти факторы патогенеза СН.

Полученные нами данные по снижению уровня гликозилированного гемоглобина и индекса инсулинорезистентности в определённой мере коррелируют с приведёнными результатами сравнения метаболических эффектов карведилола с другими β-блокаторами у больных СД 2-го типа с артериальной гипертензией [4, 5]. И у больных СН, правда без СД, карведилол в отличие от бисопролола приводил к снижению уровня инсулина и HOMA-IR [11]. Предполагается несколько механизмов отмеченных положительных эффектов карведилола, при этом особое внимание отводится его β_2- и α_1-блокирующим свойствам и антиоксидантному действию [12].

Результаты исследования подтверждают известные антиоксидантные свойства карведилола, которые обусловлены особенностями его структуры – наличием карбазольной группы. Причём карведилол способен как нейтрализовать реактивные формы кислорода, так и подавлять их образование [13]. Возможно, частично его антиоксидантным действием объясняется улучшение эндотелийзависимой вазодилатации, поскольку именно оксидативный стресс является одним из самых важных факторов, которые уменьшают биодоступность оксида азота. Кроме того, уменьшение инсулинорезистентности под влиянием карведилола также может способствовать улучшению функционального состояния эндотелия [14]. Карведилол, в отличие от других β-блокаторов (в том числе бисопролола и другого вазодилатирующего β-блокатора небиволола), способен оказывать иммуномодулирующее действие и снижать плазменные уровни провоспалительных цитокинов у больных СН [3, 15]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что противовоспалительный потенциал карведилола сохраняется и при СН, обусловленной диабетом. Возможно, именно антицитокиновый эффект этого адреноблокатора является одним из основных достоинств, определяющих его превосходство в лечении СН, особенно при диабете.

Положительное влияние карведилола на патогенетические факторы СН при СД 2-го типа по результатам 12-недельного наблюдения позволяет предполагать, что при продолжительном использовании карведилол будет более эффективно предотвращать прогрессирование СН у больных диабетом. Подтверждением этого может служить отмеченное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации, уменьшение признаков диастолической дисфункции левого желудочка, которая является характерной чертой диабетической кардиомиопатии. С другой стороны, установленное уменьшение инсулинорезистентности (главного фактора патогенеза СД 2-го типа) и гликозилированного гемоглобина при применении карведилола будет улучшать течение диабета и контроль гликемии у больных СН.

Таким образом, у больных СД с СН карведилол в отличие от бисопролола способствовал уменьшению иммуновоспалительной активности и оксидативного стресса, улучшению глюкометаболического состояния и эндотелийзависимой вазодилатации. Эти плейотропные (антиоксидантные, глюкометаболические, противовоспалительные и эндотелиальные) эффекты карведилола сопровождались улучшением диастолической функции левого желудочка и существенным повышением качества жизни пациентов.

Выводы

1. У больных сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа при применении карведилола и бисопролола клиническое и функциональное состояние больных, фракция выброса левого желудочка улучшались в одинаковой степени, но при использовании карведилола в большей степени повышалось качество жизни пациентов и улучшалась диастолическая функция левого желудочка.
2. Карведилол способствовал уменьшению инсулинорезистентности и гипергликемии, тогда как бисопролол не оказывал какого-либо значимого влияния на глюкометаболические нарушения.
3. Карведилол в отличие от бисопролола способствовал уменьшению иммуновоспалительной активности и оксидативного стресса, улучшению эндотелийзависимой вазодилатации.

Список литературы

1. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 88–136.
2. *Волков В. И.* Бета-адреноблокаторы при сахарном диабете: метаболические проблемы и их оптимальное решение / В. И. Волков, С. А. Серик // Практ. ангиология. – 2008. – № 5 (16) . – С. 53–56.
3. *Kurum T.* Effects of carvedilol on plasma levels of pro-inflammatory cytokines in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy / T. Kurum, E. Tatli, M. Yuksel // Tex. Heart Inst. J. – 2007. – Vol. 34, № 1. – P. 52–59.
4. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial / G. L. Bakris, V. Fonseca, R. E. Katholi [et al.] ; GEMINI Investigators // JAMA. – 2004. – Vol. 292, № 18. – P. 2227–2236.
5. Beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study / J. B. McGill, G. L. Bakris, V. Fonseca [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 408–417.
6. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) / C. Torp-Pedersen, M. Metra, A. Charlesworth [et al.] // Heart. – 2007. – Vol. 93, № 8. – P. 968–973.

7. Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients > or =70 years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol intervention on outcomes and rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]) / R. A. de Boer, W. Doehner, I. C. van der Horst [et al.] ; SENIORS Investigators // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 106, № 1. – P. 78–86.

8. Do cardioselective beta-adrenoceptor antagonists reduce mortality in diabetic patients with congestive heart failure? / U. Subramanian, M. Kamalesh, M. Temkit [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 231–240.

9. *Беленков Ю. Н.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. – М. : Media Medica, 2001. – 266 с.

10. *Rector T.* Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-mind, placebo-controlled trial of pimobendan / T. Rector, J. Cohn // Am. Heart. J. – 1992. – Vol. 124, № 4. – P. 1017–1041.

11. Effect of selective and non-selective beta-blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure / D. Kovačič, M. Marinsek, L. Gobec [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 97, № 1. – P. 24–31.

12. Metabolic effects of beta-adrenoreceptor antagonists with special emphasis on carvedilol / B. Kveiborg, B. Christiansen, A. Major-Petersen [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 209–217.

13. *Dandona P.* Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease / P. Dandona, H. Ghanim, D. P. Brooks // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 731–741.

14. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes – a randomized study / B. Kveiborg, T. S. Hermann, A. Major-Pedersen [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2010. – Vol. 9. – P. 21.

15. The effect of beta-blockers on the adaptive immune system in chronic heart failure / S. M. Shaw, T. Coppinger, C. Waywell [et al.] // Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 181–186.

В.І. Волков, С.А. Серік

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТІВ КАРВЕДИЛОЛУ І БІСОПРОЛОЛУ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Досліджено вплив вазодилатуючого β-блокатора карведилолу і β_1-селективного адреноблокатора бісопрололу на метаболічні, імунозапальні фактори і клініко-інструментальні ознаки серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Карведилол на відміну від бісопрололу сприяв зменшенню імунозапальної активності і оксидативного стресу, поліпшенню глюкометаболічного стану і ендотелійзалежної вазодилатації. Ці плейотропні ефекти карведилолу супроводжувалися поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка та істотним підвищенням якості життя пацієнтів.

Ключові слова: *серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, β-блокатори.*

V.I. Volkov, S.A. Serik

COMPARISON OF THE EFFECTS OF CARVEDILOL AND BISOPROLOL IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

It was investigated the influence of vasodilating β-adrenoblocker carvedilol and β_1-selective adrenoblocker bisoprolol on immuno-inlammatory and metabolic factors and clinico-instrumental signs of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. In comparison with bisoprolol carvedilol contributed to the decrease of immuno-inflammatory activity and oxidative stress, to the improvement of glucometabolic state and endothelium-dependent vasodilatation. These pleiotropic effects of carvedilol were accompanied with the improvement of left ventricular diastolic function and with the substantial increase of patient's quality of life.

Key words: *heart failure, type 2 diabetes mellitus, β-blockers.*

Поступила 07.06.11

УДК 616.12-008.46-036.12-005.4-085.225.2:616.379-008.46

В.Г. Нагорная

КУОЗ ОКБ-ЦЭМП и МК

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕРИНДОПРИЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, РАЗВИВШЕЙСЯ ВСЛЕДСТВИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

Обследовано 37 пациентов с ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа. Установлено, что лечение указанных больных периндоприлом сопровождается значительным снижением активности системы РААС, уровня эндотелина-1, положительным влиянием на показатели кардиогемодинамики. Отрицательного влияния препарата на показатели углеводного и липидного обменов не выявлено. Эффекты препарата носят сходный характер у больных как с СД 2-го типа, так и без него.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, периндоприл, показатели кардиогемодинамики.*

Ингибиторы АПФ относятся к группе препаратов «первой» линии в лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2], в том числе при наличии нарушений углеводного обмена [3, 4]. Они способны снижать риск смерти больных ХСН более чем на 23 % [5].

Положительные эффекты иАПФ сохраняются у больных ХСН независимо от возраста, пола, стадии недостаточности кровообращения [2, 6]. Клиническая эффективность иАПФ может снижаться при ХСН ишемической этиологии на фоне развития ишемической кардиопатии, при одновременном приёме аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов [7, 8]. Несомненный интерес представляет использование препаратов из группы иАПФ, в частности периндоприла, эффективность которого не вызывает сомнения, у больных ХСН, развившейся вследствие ИБС при наличии сахарного диабета (СД) 2-го типа [9]. Существует ограниченное число работ, посвящённых изучению лечебного действия периндоприла у таких больных [10]. Мало изучены вопросы, посвящённые влиянию периндоприла на эндотелиальную дисфункцию – важнейший фактор, способствующий развитию и становлению атеросклероза коронарных артерий, ИБС, а в последующем и ХСН [11]. Отметим наиболее важные эффекты иАПФ на сердце:

- предотвращение дилатации полостей сердца, улучшение насосной функции, обратное развитие гипертрофии миокарда, улучшение диастолической функции [4, 12];
- улучшение коронарного кровотока в связи с ослаблением вазоконстрикции, вызванной ангиотензином;
- снижение риска развития суправентрикулярных и желудочковых эктопий, вызванных избытком катехоламинов, гипертрофией миокарда левого желудочка, гипокалиемией [13, 14].

Целью данного исследования было изучить влияние периндоприла на эндотелиальную дисфункцию, состояние ренин-ангиотензин-альдостероновый системы (РААС), показатели углеводного и липидного обмена и состояние кардиогемодинамики у больных ХСН, развившейся на фоне ИБС и СД 2-го типа.

Материал и методы. Обследовали 37 больных ХСН, среди которых 18 страдали ИБС (1-я группа), 19 – ИБС и СД 2-го типа (2-я группа), в динамике лечения периндоприлом, назначаемым в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки. Больным определяли уровни эндотелина-1, антиготензина II, активность ренина плазмы, уровни натрия и калия плазмы крови, глюкозу крови, иммунореактивный инсулин, показатели липидного обмена. Состояние кардиогемодинамики определяли путём контроля артериального давления (АД) систолического и диастолического, ЧСС, данных ЭхоКС: конечно-систолический объём (КСО), конечно-диастолический объём (КДО), ударный объём (УО), фракцию выброса (ФВ), степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка, скорость циркулярного укорочения волокон миокарда, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Результаты. Данные исследований приведены в табл. 1–4. Как видно из данных табл. 1, лечение периндоприлом сопровождалось значительным снижением уровня эндотелина-1, ангиотензина II, альдостерона, увеличением активности ренина. Не отмечено достоверного влияния препарата на уровни натрия и калия плазмы крови.

Лечение периндоприлом не сопровождалось отрицательным влиянием на показатели углеводного обмена (глюкозу крови, иммунореактивный инсулин) у больных ХСН как 1-й, так и 2-й группы (табл. 2).

Оценивая влияние препарата на показатели липидного обмена, можно отметить отсутствие значимых изменений уровней общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ в динамике лечения больных как 1-й, так и 2-й группы (табл. 3).

При оценке влияния периндоприла на показатели кардиогемодинамики больных (табл. 4) выявлены следующие особенности: лечение препаратом сопровождалось значительным снижением как систолического, так и диастолического давления у больных обеих групп, при этом ЧСС достоверно не изменилась. Наряду с этим отмечалось достоверное уменьшение КСО левого желудочка, увеличение ФВ, $\%\Delta S$ и V_{cf}. Величина

Таблица 1. Уровень эндотелина-1 и состояние ренин-аниготензин-альдостероновой системы у обследованных больных

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных	
		1-я (ХСН и ИБС)	2-я (ХСН + ИБС и СД)
Эндотелин-1, нг/л	До лечения	15,32±0,62	16,74±0,31
	После лечения	11,14±0,84*	11,98±0,73*
Активность ренина плазмы, $нг \cdot с^{-1} \cdot л^{-1}$	До лечения	1,76±0,20	1,72±0,27
	После лечения	1,25±0,17*	2,31±0,21*
Ангиотензин II, пг/мл	До лечения	25,80±3,10	22,70±2,40
	После лечения	14,11±2,40*	12,90±1,88*
Альдостерон, пг/мл	До лечения	332,90±27,90	323,40±27,10
	После лечения	178,40±22,30*	186,40±22,30*
Na^+ плазмы крови, ммоль/л	До лечения	136,40±1,97	135,90±2,80
	После лечения	137,20±3,80#	136,40±3,10#
K^+ плазмы крови, ммоль/л	До лечения	3,81±0,19	3,86±0,23
	После лечения	3,94±0,22#	3,95±0,19#

Примечание. * $p<0,05$ и # $p>0,05$ достоверно при сравнении с данными до лечения.

Таблица 2. Показатели углеводного обмена в динамике лечения периндоприлом

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных	
		1-я (ХСН и ИБС)	2-я (ХСН + ИБС и СД)
ИРИ, мКАД/мг	До лечения	15,60±0,89	14,90±0,74
	После лечения	14,90±0,93	14,10±0,81
Глюкоза крови, ммоль/л	До лечения	5,21±0,29	6,91±0,41
	После лечения	5,18±0,14	6,22±0,31

Примечание. $p>0,05$; достоверно при сравнении с данными до лечения. Здесь и в табл. 3.

Таблица 3. Показатели липидного обмена в динамике лечения периндоприлом

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных	
		1-я (ХСН и ИБС)	2-я (ХСН + ИБС и СД)
Общий ХС, ммоль/л	До лечения	6,10±0,19	6,83±0,29
	После лечения	6,00±0,21	6,74±0,28
ХС ЛПНП, ммоль/л	До лечения	4,63±0,23	5,50±0,34
	После лечения	4,57±0,22	5,39±0,40
ХС ЛПВП, ммоль/л	До лечения	1,04±0,03	0,78±0,04
	После лечения	1,08±0,04	0,81±0,07
ТГ, ммоль/л	До лечения	1,81±0,46	2,73±0,21
	После лечения	1,74±0,36	2,69±0,23

Таблица 4. Состояние кардиогемодинамики у больных ХСН в динамике лечения периндоприлом

Показатель	Период наблюдения	Группы обследованных	
		1-я (ХСН и ИБС)	2-я (ХСН + ИБС и СД)
САД, мм рт. ст.	До лечения	134,9±1,4	139,4±2,1
	После лечения	121,8±1,9*	122,7±1,6*
ДАД, мм рт. ст.	До лечения	72,1±2,3	73,3±1,9
	После лечения	61,3±1,7*	62,3±1,8*
ЧСС, уд/мин	До лечения	70,4±5,1	76,3±3,9
	После лечения	71,8±3,9#	72,1±2,8#
КСО, см^3	До лечения	69,1±1,3	75,7±1,9
	После лечения	61,1±1,2*	62,8±1,4*
КДО, см^3	До лечения	133,4±4,9	141,6±3,2
	После лечения	127,1±5,1#	133,3±3,7#
УО, см^3	До лечения	64,3±2,2	65,8±1,4
	После лечения	65,9±1,8#	70,5±2,1#
ФВ, %	До лечения	48,2±0,9	46,5±1,1
	После лечения	51,8±0,4*	52,1±0,9*
%ΔS	До лечения	22,7±1,9	21,1±1,7
	После лечения	26,8±0,9*	26,4±0,8*
V_{cf}^{c-1}, см/с	До лечения	0,82±0,03	0,79±0,04
	После лечения	1,07±0,02*	1,06±0,03*
ОПСС, Па·с/см^3	До лечения	1998,3±86,4	1986,1±76,3
	После лечения	1731,1±59,7*	1693,4±41,8*

Примечания: 1. ОПСС достоверно снизилось как в 1-й, так и во 2-й группе.
2. * $p<0,05$; # $p>0,05$; при сравнении с данными до лечения.

КДО, УО в обследованных группах больных достоверно не изменилась.

Выводы

Лечение периндоприлом больных ХСН, развившейся вследствие ИБС на фоне СД 2-го типа, сопровождается значительным снижением активности системы РААС, уровня эндотелина-1, положительным влиянием на показатели кардиогемодинамики. Не отмечено отрицательного влияния препарата на показатели углеводного и липидного обмена. Изменения на фоне терапии периндоприлом носили сходный характер в группах больных как при наличии СД, так и без него.

Список литературы

1. *Воронков Л. Г.* Хронічна серцева недостатність: Настанова з кардіології / за ред. В. М. Коваленко / Л. Г. Воронков. – К. : Моріон, 2009. – С. 1232–1296.

2. ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) Study Group. Comparative effects of low doses and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure / M. Packer, P. A. Poole-Wilson, P. W. Armstrong [et al.] // Submitted. – 1998.

3. *Беленков Ю. Н.* Хроническая сердечная недостаточность: Избр. лекции по кардиологии / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.

4. *Swedberg K.* Guidelines for the diagnosis and therapy heart failure / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie // Europ. Heart J. – 2005. – Vol. 26, № 11. – P. 1115–1140.

5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 4. – С. 114–121.

6. *Атрощенко Е. С.* Программа ADVANCE – шаг вперед в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа / Е. С. Атрощенко, И. Е. Атрощенко // Мед. новости. – 2008. – № 6. – С. 16–18.

7. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / под ред. С. Н. Терещенко. – М. : Миклош, 2007. – 224 с.

8. *Tlather M. D.* Long-term ACE – inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction a systematic overview of data from individual patients / M. D. Tlather, S. Yusuf, L. Kober // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1575–1581.

9. *Воронков Л. Г.* Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту II покоління / Л. Г. Воронков, Д. В. Ребенко, О. С. Старшова // Ліки. – 1995. – № 6. – С. 21–28.

10. *Мареев В. Ю.* Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность? / В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков // Терап. архив. – 2003. – Т. 75, № 10. – С. 5–10.

11. *Беленков Ю. Н.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. – М. : Медиа–Медика, 2000. – 267 с.

12. *Белоусов Ю. Б.* Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности / Ю. Б. Белоусов, А. А. Уприцкий, Н. Ю. Ханина // Качеств. клин. практика. – М., 2006. – № 1. – С. 1–8.

13. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (trial on reversing endothelial dysfunction) study / G. B. Mancini, G. C. Henry, C. Macaya [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 258–265.

14. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observation from the DIABHYCAR / L. Vaur, P. Yueret, M. Lievre [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 855–860.

В.Г. Нагорна

КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ І НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ЕФЕКТИ ПЕРИНДОПРИЛУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЩО РОЗВИНУЛАСЬ ВНАСЛІДОК ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ

Обстежено 37 пацієнтів з ХСН, розвинутої на тлі ІХС і ЦД 2-го типу. Встановлено, що лікування вказаних хворих периндоприлом супроводжуєтья значним зниженням активності системи РААС, рівня ендотеліну-1, позитивним впливом на показники кардіогемодинаміки. Негативного впливу препарату на показники вуглеводного і ліпідного обмінів не виявлено. Ефекти препарату носять східний характер у хворих як з ЦД 2-го типу, так і без нього.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, периндоприл, показники кардіогемодинаміки.*

V.G. Nagornaya

CLINICAL, HEMODYNAMIC AND NEUROHUMORAL EFFECTS OF PERINDOPRIL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE INDUCED BY ISCHEMIC HEART DISEASE AGAINST TYPE II DIABETES MELLITUS

37 patients with chronic heart failure with ischemic heart disease induced by type II diabetes mellitus were obtained. It was established that perindopril usage in patients is accompanied with important decrease of renin-angiotensin-aldosterone system activity and endothelin-1 level as well as with positive action on cardiohemodynamics rates. Negative action on carbohydrate and lipidic metabolic rates was not found. Medication has a similar effect on patients with type II diabetes mellitus as well as without it.

Key words: *chronic heart failure, ischemic heart disease, type II diabetes mellitus, perindopril, cardiohemodynamics indexes.*

Поступила 16.08.11

УДК 616.12-008.331.1.-056.52:616.153.45:616.153.915:616.153.96

О.М. Піонова, В.І. Смирнова, А.Є. Вишняков*

Харківський національний медичний університет
****ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМНУ», м. Харків***

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

При дослідженні загальної сонної артерії спостерігалось вірогідне збільшення комплексу інтима-медіа (КІМ) у хворих на АГ з абдомінальним ожирінням. Потовщення КІМ склало у середньому до (1,02±0,15) мм при відсутності змін діаметра судин. У хворих виявлені також атеросклеротичні бляшки, вірогідно більша частота звуження та деформації загальної сонної артерії. Зроблено висновок, що АГ і супутнє абдомінальне ожиріння сприяють ремоделюванню судин і прискорюють формування атеросклерозу.

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, товщина комплексу інтима-медіа.*

Гіпертонічна хвороба (ГБ) – один з провідних факторів розвитку гострого порушення мозкового кровообігу різного характеру. У 2005 р. інсульт послужив причиною 5,7 млн смертельних випадків у світі, та при відсутності проведення глобальних заходів прогнозується зростання смертності до 6,7 млн у 2015 р. і до 7,8 млн у 2030 р. У 2005 р. поширеність усіх форм інсульту в Україні складала 313,7 на 100 тис. населення, захворюваність – 269,8 на 100 тис. населення [1], а смертність у 2,5 раза перевищувала відповідний показник в західноєвропейських державах [2].

В структурі гострих судинних уражень мозку найбільш поширеним є атеротромботичний інсульт (34 %), який розвивається внаслідок атеросклеротичної оклюзії, тромбозу або критичного стенозу екстра- та/або інтракраніальних судин [3, 4]. Епідеміологічними дослідженнями [5–9] доведено, що товщина комплексу інтима-медіа (КІМ) загальних сонних артерій має тісний взаємозв'язок з ризиком інфаркту міокарда та інсульту.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – патологічний стан, що супроводжується збільшенням серцевого викиду та/або підвищенням периферичного опору і асоціюється зі змінами артеріального русла – як резистивних його відділів, так і великих еластичних стовбурів.

Підвищення периферичного опору при АГ пов'язане з ремоделюванням судин. Ремоделювання – це адаптивна модифікація функції та морфології судин. Процес включає дві стадії: стадію функціональних змін судин, пов'язану з вазоконстрикторними реакціями у відповідь на трансмуральний тиск і нейрогуморальну стимуляцію, і морфологічну стадію, що характеризується структурним зменшенням просвіту судин внаслідок потовщення їх медіального шару [10].

При початковій фазі атеросклерозу спостерігається ізольована зміна стану інтими: змінюється її ехогенність, порушується диференціювання на шари, з'являються неоднорідність і нерівність поверхні. Динамічне спостереження за станом КІМ проводиться при оцінці ефективності медикаментозного лікування або спостереженні за природним перебігом атеросклерозу [11, 12].

За даними [13], інсулінорезистентність прискорює атерогенез. Відомо про істотні взаємозв'язки між надлишковою масою тіла і товщиною КІМ [7, 14], але згідно [15] при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ) потовщення КІМ не спостерігається або ці зміни незначні. У проспективному дослідженні [16] у здорових чоловіків у віці 42–65 років встановлено кореляційний зв'язок між приростом товщини КІМ сонної артерії та співвідношенням талія/стегна. Так, у осіб із співвідношенням талія/стегна менше 0,91 протягом чотирьох років спостереження приріст товщини КІМ склав 0,230 мм, при співвідношенні 0,91–0,96 приріст склав 0,255 мм, а більше 0,96–0,281 мм. Ці показники можуть свідчити про те, що абдомінальне ожиріння є предиктором прогресування атеросклерозу і підвищеного ризику гострих коронарних подій.

В дослідженнях [7, 17] показано, що схильність до потовщення КІМ є генетично детермінованою.

Метою даного дослідження було вивчення стану та особливостей структурної перебудови загальних сонних артерій у хворих з артеріальною АГ для прогнозування клінічного перебігу захворювання при наявності ожиріння.

Матеріал і методи. Досліджені 73 пацієнти віком від 25 до 72 років, середній вік (53,7±9,12) років, із них 43 (58,90 %) жінки і 30 (41,09 %) чоловіків, які проходили лікування в міському центрі з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії м. Харкова. Контрольну групу склали 12 здорових осіб віком від 21 до 62 років, у середньому (49,16±12,37) років, серед них 6 (50 %) чоловіків і 6 (50 %) жінок.

Верифікацію діагнозу, визначення ступеня АГ та типу розподілу жирової тканини проводили так само, як і в попередньому дослідженні [18]. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 30 років і в середньому складала (7,28±6,63) років.

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

З метою визначення наявності атеросклерозу в усіх обстежених досліджували екстракраніальні судини методом дуплексного сканування 7,5 МГц на апараті SIEMENS G50 (США) за загальновизнаною методикою. Аналізували прохідність судин, їх геометрію. Товщину КІМ загальної сонної артерії вимірювали в середній третині, по задній стінці в місцях, вільних від атеросклеротичних бляшок, за методикою P. Pignoli як відстань між характерною ехозоною, що утворена поверхнями просвіт-інтима та медія-адвентиція у поперечному перетині вручну за допомогою електронного штангенциркуля [19]. Там же вимірювали діаметр загальної сонної артерії і оцінювали швидкісні характеристики кровотоку. Значення товщини стінки <0,9 мм вважали нормою, потовщення КІМ складало від 0,9 до 1,3 мм, а критерієм бляшки було локальне збільшення товщини КІМ понад 1,3 мм. При виявленні атеросклеротичної поразки сонних артерій оцінювали розмір, довжину, локалізацію, форму, характеристику (щільність, поверхню, гомогенність і наявність кальцинозу) атеросклеротичних бляшок [20].

Ступінь стенозування судини визначали як співвідношення діаметра артерії в зоні максимального звуження до діаметра «референтного» сегмента судини, в якості якого виступав передбачуваний/належний діаметр сонної артерії на рівні максимального звуження (критерії рандомізованого дослідження European Carotid Surgery Trialists [21]. У випадку виявлення декількох атеросклеротичних бляшок визначали максимальний ступінь стенозування, який відповідав максимальному звуженню просвіту судини, утвореному атеросклеротичною бляшкою [21]. Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Обстежені були розподілені на дві групи в залежності від значень обводу талії (ОТ). Абдомінальний тип ожиріння виявлений у 60 хворих на АГ (основна група) віком від 38 до 72 років, у середньому (52,49±8,27) років, із них 39 (65 %) жінок та 21 (35 %) чоловік, ОТ складав у середньому (104,30±13,15) см. Групу порівняння складали 13 хворих на АГ без АО віком від 25 до 67 років, у середньому (49,84±11,93) років, із них 4 (30,77 %) жінки і 9 (69,23 %) чоловіків, ОТ складав (80,69±9,14) см.

В групах дослідження при збільшенні ІМТ і ОТ зменшується відносна кількість хворих з І стадією АГ та збільшується відносна кількість хворих з ІІ стадією АГ і становить 15,0 і 85,0 % та 7,32 і 92,68 % відповідно. Показники САТ, ДАТ та ПАТ не були статистично відмінні.

При оцінці діаметра загальної сонної артерії в групі хворих на АГ не виявлено суттєвих відмінностей від контрольної групи (таблиця). При дослідженні загальної сонної артерії спостерігалось вірогідне збільшення КІМ в групі хворих на АГ (n=73) в порівнянні з контрольною групою. Товщина КІМ в групі цих хворих складала в середньому (0,63±0,29) мм, у контрольній групі – (0,37±0,07) мм (p>0,05). Треба зазначити досить великі коливання показників КІМ в групі обстежених з АГ (n=73): від 0,3 до 1,3 мм.

Порівняльна характеристика структурно-функціональних параметрів загальної сонної артерії у досліджуваних хворих з АГ та у осіб контрольної групи за даними допплерехографічного дослідження (M±SD)

Показник	Контрольна група (n=12)	Група порівняння (n=13)	Основна група (n=60)
Діаметр загальної сонної артерії в систолу, мм	5,90±0,45	7,10±0,67	7,13±1,08
Діаметр загальної сонної артерії в діастолу, мм	6,01±0,63	7,20±0,61	7,33±1,13
Ступінь стенозу, %	Не виявлено	Не виявлено	23,43±6,00*
Товщина КІМ загальної сонної артерії, мм	0,37±0,07	0,51±0,21	0,66±0,30*
Потовщення КІМ, абс. ч. (%)	–	2 (15,38)	21 (35)*
Об'ємна швидкість кровотоку, л/хв	0,161±0,050	0,157±0,031	0,183±0,105*
Макс. систолічна швидкість кровотоку, см/с	67,81±23,81	47,11±13,01	42,94±13,73
Діастолічна швидкість кровотоку, см/с	9,76±3,17	8,16±1,88	9,00±5,03

Примітки: 1. Підвищення ехогенності не зафіксовано.
2. * $p<0,05$.

При допплерехографічному дослідженні загальної сонної артерії у 23 (31,50 %) хворих з АГ виявлено потовщення КІМ, яке складає у середньому (1,02±0,14) мм, у 5 (6,85 %) хворих виявлені атеросклеротичні бляшки, як правило, гомогенні, помірної ехогенності, які локалізуються переважно в ділянці біфуркації загальної сонної артерії та стенозування сонних артерій, але ступінь стенозування не перевищувала 34,0 %, середні показники складали (21,25±4,78) %, коливання – від 15,0 до 34,0 %. Отримані нами дані підтверджують дані експериментальних досліджень інших авторів. А саме в резистивних судинах у експериментальних тварин превалює гіперпластичний процес [22], а у хворих на ГХ виявлена структурна зміна дрібних підшкірних артерій без збільшення кількості й розмірів гладком'язових клітин судин [23]. При цьому спостерігається зменшення перфузії органів, зокрема головного мозку [24, 25]. Слід зауважити, що особливо несприятливим є поєднання АГ з атеросклеротичним ураженням сонних артерій: навіть незначне пошкодження має практично таке ж значення, як і гемодинамічно значущий стеноз [26]. Гемодинамічно значущих оклюзивних уражень не виявлено у жодного хворого. S-образна деформація сонних артерій відмічена у 1 (0,98 %) хворого на АГ з супутнім ожирінням. В багатьох популяційних дослідженнях встановлений взаємозв'язок між різноманітними факторами ризику атеросклерозу [7, 27, 28]. АГ, куріння, гіперхолестеринемія, наявність цукрового діабету та вік – фактори, що впливають на товщину КІМ загальної сонної артерії [25].

При оцінці показників, що відображають стан гемодинаміки, нами не виявлено вірогідних статистичних розбіжностей у значеннях об'ємної швидкості кровотоку між групами (таблиця). Вихідна об'ємна швидкість кровотоку по загальній сонній артерії – (0,178±0,09) л/хв в групі хворих на АГ проти (0,161± 0,05) л/хв ($p>0,05$) в контрольній.

Не виявлено суттєвих відмінностей при проведенні порівняльного аналізу діаметра загальної сонної артерії у хворих на АГ в залежності від наявності АО. Середня товщина КІМ у хворих на АГ з АО вірогідно більше в порівнянні з показниками КІМ в групі хворих без АО та в контрольній ($p<0,05$).

Порівняльний аналіз структурно-функціональних показників загальної сонної артерії демонструє більшу виразність ремоделювання судин у хворих з супутнім АО (таблиця). Так само у цього контингенту хворих виявлено атеросклеротичні бляшки – у 5 (6,85 %), вірогідно більшу частоту звуження і деформацію загальної сонної артерії. Слід зауважити, що у 21 (35 %) хворого на АГ з АО виявлено потовщення КІМ, тоді як в групі хворих на АГ без ожиріння – у 2 (15,38 %), середній показник дорівнює (1,02±0,15) мм при відсутності змін показників діаметра судин. У 17 (28,33 %) хворих на АГ з АО виявлено початкову стадію атеросклерозу в порівнянні з групою хворих на АГ без АО, де їх було 3 (23,07 %).

При оцінці показників гемодинаміки не виявлено достовірних статистичних розбіжностей в значеннях середньої та об'ємної швидкості кровотоку між цими групами (таблиця). Більш істотні зміни стосувались показників пікової систолічної швидкості кровотоку, яка в групі хворих на АГ вірогідно нижче на 27,42 %, а в групі хворих на АГ з АО на 39,2 %, ніж в контролі. Для порівняльної характеристики змін нормою вважали середні показники (72,5±15,8) мм.

В основній групі виявлена статистично вірогідна позитивна залежність між ОТ, рівнем САД і ПАД та товщиною комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (R=0,27, p<0,04; R=0,27, p<0,03 і R=0,30, p<0,01 відповідно). В групі хворих на АГ виявлена статистично значуща сильна залежність між IMT і діаметром загальної сонної артерії в систолу (R=0,55, p<0,04). В групі хворих на АГ з АО виявлена статистично значуща сильна залежність між IMT і максимальною систолічною швидкістю кровотоку (R=−0,35, p<0,005), діастолічною швидкістю кровотоку (R=−0,40, p<0,001) та об'ємною швидкістю (R=−0,28, p<0,02).

Висновки

У хворих з АГ відбувається ремоделювання судин екстракраніального відділу загальних сонних артерій, що проявляється вірогідним збільшенням діаметра загальної сонної артерії, потовщенням комплексу інтима-медіа, підвищенням максимальної систолічної та об'ємної швидкостей кровотоку в порівнянні зі здоровими особами.

АГ та супутнє абдомінальне ожиріння сприяє ремоделюванню судин і прискорює формування атеросклерозу, про що свідчать показники пікової систолічної швидкості кровотоку, які в групі хворих на АГ вірогідно нижче на 27,42 % та в групі на АГ з абдомінальним ожирінням на 39,2 % від норми, а також потовщення комплексу інтима-медіа у 21 (35 %) хворого на АГ з абдомінальним ожирінням, середній показник складав (1,02±0,15) мм при відсутності змін діаметра судин порівняно з групою хворих на АГ без ожиріння, де потовщення комплексу інтима-медіа виявлено у 1 (7,29 %) хворого. У 17 (28,33 %) хворих на АГ з абдомінальним ожирінням виявлено початкову стадію атеросклерозу, у той час як в групі хворих на АГ без абдомінального ожиріння – у 3 (23,07 %).

У хворих на АГ, асоційовану з абдомінальним ожирінням, виявлена позитивна залежність між обхватом талії, рівнем систолічного і пульсового артеріального тиску та негативна залежність між IMT і показниками центральної гемодинаміки.

Список літератури

1. *Волошин П. В.* Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П. В. Волошин, Т. С. Міщенко, Є. В. Лекомцева // Міжнар. неврол. журн. – 2006. – № 3 (7). – С. 9–15.

2. *Молчанов Д.* Лечение мозгового инсульта: на пути к полному использованию возможностей терапевтического окна / Д. Молчанов // Здоровье Украины. – 2009. – № 1–2. – С. 12–15.

3. *Мищенко Т. С.* Вторичная профилактика мозгового инсульта: Рекомендации для практических врачей / Т. С. Мищенко. – К., 2003. – 19 с.

4. *Міщенко Т. С.* Структура факторів ризику мозкового інсульту в деяких регіонах України за даними регістру інсульту // Матер. III Нац. конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України / Т. С. Міщенко, Л. А. Лапшина, І. В. Реміняк [та ін.]. – Харків, 2007. – С. 87.

5. *Burke G.* Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middleaged adults: the Atherosklerosis Risk in Communities (ARIC) Study / G. Burke, G. Evans, W. Riley, A. Sharrett, G. Howard [et al.] // Stroke. – 1995. – Vol. 26. – P. 386–391.

6. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in men and women / S. Ebrahim, O. Papacosta, P. Whincup [et al.] // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 841.

7. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population: associations with CV risk factors in the Aric Study / G. Heiss, A. R. Sharrett, L. E. Chambless [et al.] // Am. J. Epidemil. – 1991. – Vol. 134. – P. 250–256.

8. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / D. H. O'Leary, J. F. Polak, R. A. Kronmal [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 14–22.

9. Common carotid artery intima-media thickness is an independent predictor of long-term recurrence in stroke patients / K. Spengos, G. Tsivgoulis, E. Manios [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1623–1627.

10. *Cowley A. W.* The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension // Topics in hypertension; Ed. J. H. Laragh / A. W. Cowley. – N. Y. : Yorke Med. Books, 1980. – P. 184–200.

11. Carotid intima-media thickness measurement in intervention studies / M. Bots, G. Evans, W. Riley [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 2985–2994.

12. *Bots M.* Common carotid artery intima-media thickness predict stroke. The Rotterdam study / M. Bots, A. Hoes // Cerebrovasc. Dis. – 1996. – Vol. 65. – P. 1000–1004.

13. Lower insulin sensivity as an independent risk factor for carotid wall thickenong in normotesive, non diabetic, non smoking normal weight and obese premenopausal women / G. De Pergola, M. Ciccone, N. Pannacciulli [et al.] // Int. J. Obes Relat Metab Disord. – 2000. – Vol. 24. – P. 825–829.

14. Relation of carotid artery wall thikness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators / A. R. Folsom, J. H. Eckfeldt, S. Weitzman [et al.] // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 66–73.

15. *Stevens J.* Impact of BMI on changes in common carotid artery wall thickness / J. Stevens, M. Juhaeri, J. Cai, G. Evans // Obesity research. – 2002. – Vol. 10. – P. 1000–1007.

16. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events / H. M. Lakka, T. A. Lakka, J. Tuomilehto [et al.] // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – № 9. – P. 706–713.

17. Genetic and environmental contributions to carotid intima-media thickness and obesity phenotypes in the northern manhattan family study / Juo S. Hank, H. Lin, T. Rundek [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2243–2247.

18. *О. М. Ковальова.* Взаємозв'язок показників ліпідотранспортної системи і вуглеводного обміну у пацієнтів на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням / О. М. Ковальова, О. М. Піонова // Експерим. і клін. медицина. – 2011. – № 3 (54). – С. 61–69.

19. Intimal plus medial thickness of thearterial wall: a direct measurement with ultrasoubd imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // Circulation. – 1986. – Vol. 74. – P. 1399–1406.

20. Reappraisal of European guidlines on hypertention: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti–Rosei [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121 – 2158.

21. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 1235–1243.

22. *Owens G. K.* Control of hypertrophic versus hyperplastic growth of vascular smooth muscle cell / G. K. Owens // Amer. J. Physiol. – 1989. – Vol. 2570. – P. 1755–1765.

23. *Mulvany M. J.* Structure and function of small arteries / M. J. Mulvany, C. Aalkjaer // Physiol. Rev. – 1990. – Vol. 70. – P. 921–971.

24. *Багмет А. Д.* Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии / А. Д. Багмет // Кардіологія. – 2002. – № 3. – С. 83–86.

25. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа / Л. В. Масляева, Л. А. Резник, С. Н. Коваль [и др.] // Укр. терапевт. журн. – 2005. – № 3. – С. 62–66.

26. *Berk B. C.* Vascular smooth muscle growth: autocrine growth / B. C. Berk // Physiol. Rev. – 2001. – Vol. 81. – P. 999–1030.

27. *Salonen R.* Determinants of carotid intima-media thickness: a population based ultrasoungraphy study in Eastern Finnish men / R. Salonen, J. T. Salonen // J. Intren Med. – 1991. – Vol. 229. – P. 225–231.

28. *Wu K.* Association of coagulation factors and inhibitors with carotid artery atherosclerosis / K. Wu, A. Folsom, G. Heiss [et al.] // Ann. Epidemiol. – 1992. – Vol. 2. – P. 247–280.

Е.Н. Пионова, В.И. Смирнова, А.Е. Вишняков

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

При исследовании общей сонной артериии наблюдалось достоверное увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) у больных АГ с абдоминальным ожирением. Утолщение КИМ составляло в среднем (1,02±0,15) мм при отсутствии изменений диаметра сосудов. У больных АГ выявлены также атеросклеротические бляшки, достоверно большая частота сужения и деформации общей сонной артерии. Сделан вывод, что АГ и сопутствующее ожирение способствуют ремоделированию сосудов и ускоряют формирование атеросклероза.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, толщина комплекса интима-медиа.*

O.M. Pionova, V.I. Smyrnova, A.E. Vishnyakov

FEATURES OF STRUCTURAL ADJUSTMENT COMMON CAROTID ARTERIES IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY

In the study of the common carotid artery there was a significant increase in intima-media thickness in the group with hypertension with abdominal obesity. Thickening of the intima-media complex by an average of (1,02±0,15) mm with no change in vessel diameter indicators. In patients revealed atherosclerotic plaques, significantly greater frequency of stenosis and deformation of the common carotid artery. This investigation revealed that increasing the thickness of the intima-media, change the vascular lumen, the presence of atherosclerotic plaque, stenosis depends from degree abdominal obesity.

Key words: *hypertension, abdominal obesity, intima-media thickening.*

Поступила 11.10.11

УДК 616.12-008.331.1-073

В.Л. Шкапо, М.Ю. Пенькова, Л.А. Резник

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

МЕСТО СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Освещены возможности и ограничения метода суточного мониторирования артериального давления. Данный метод в большей степени, чем случайные измерения артериального давления, может служить для выявления артериальной гипертензии, прогноза поражений органов-мишеней и оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: *артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, гипертоническая болезнь.*

Последние 20 лет ознаменованы глобальной переоценкой основного диагностического критерия артериальной гипертензии (АГ) – уровня артериального давления (АД). Принципы доказательной медицины легли в основу этого переосмысления. Точность диагностики, адекватность медикаментозной терапии и её безопасность при лечении АГ во многом определяются объективностью измерения уровня АД. В настоящее время основным методом выявления АГ и оценки эффективности проводимых корригирующих процедур продолжает оставаться традиционное разовое или трёх- и четырехкратное определение АД по методу Н.С. Короткова. Получаемые в данном случае отдельные значения АД представляют менее чем микроскопическую часть от тысяч значений этого показателя, характеризующих 24-часовой профиль давления. Такое АД именуется термином «клиническое», или «случайное» («казуальное»). Однако этот метод имеет ряд недостатков, главными из которых являются сложность измерений АД во время сна, субъективность и большой разброс показателей, что связано с суточными колебаниями АД и гипертензивной реакцией пациента на саму процедуру измерения АД медицинским работником (так называемая «реакция белого халата»). Эти недостатки удалось преодолеть с внедрением в широкую практику клинических испытаний метода автоматического мониторирования АД [1, 2].

Метод амбулаторного суточного мониторирования АД в Украине используется с 1997 г. [3]. Однако первые аппараты для автоматического измерения АД появились еще в 1968 г. [4], в них был использован аускультативный метод его регистрации. В настоящее время существуют также системы, которые наряду с аускультативным реализуют осциллометрический метод регистрации АД.

Ещё один весьма перспективный вид регистраторов АД неинвазивным способом в англоязычной литературе именуется «volume-clump», в отечественной литературе – компенсационным (реже разгруженной артерии). Он основан на непрерывной оценке объёма пальцевых артерий фотоплетизмографией и использовании следящей электропневматической системы для создания в окружающей палец манжете давления, противодействующего растяжению артериальных сосудов. При выполнения последнего условия и постоянстве диаметра пальцевых артерий в сосудах пальца поддерживается трансмуральное (растягивающее) давление, близкое к нулю, а давление в манжете «повторяет» давление крови в артериях пальца. Такой прибор обеспечивает уникальную возможность длительной регистрации неинвазивными средствами всей кривой АД.

До настоящего времени вопрос о целесообразности и сфере применения суточного мониторирования АД остаётся предметом дискуссии [5, 6]. Диапазон мнений экспертов о месте суточного мониторирования АД в клинической практике колеблется от призыва к использованию в качестве обязательного метода обследования всех больных АГ до полного отрицания. Отдавая заслуженную дань очевидным преимуществам этого метода, следует отметить такие его недостатки, как артефакты, связанные с размерами манжеты, движениями больного, положением его тела и нарушениями сна, вызываемыми раздуванием манжеты. Требуют интерпретации результаты суточного мониторирования АД в зависимости от пола, возраста, а также в особых популяциях (у беременных женщин) и особых условиях (при значительном физическом напряжении) [7–17]. Вместе с тем у больных молодого и среднего возраста, чья деятельность не связана с чрезмерным физическим напряжением, данные суточного мониторирования АД достаточно надёжны и могут способствовать установлению диагноза, динамики АД и оценке эффективности лечения [18, 19].

Суточное мониторирование АД остаётся важным методом не только при клинических исследованиях, но и для оценки уровня АД в особых ситуациях. В ряде клинических ситуаций только суточное мониторирование АД может дать важную информацию. Примером тому могут служить необычно широкие колебания АД по данным его клинических измерений и самоконтроля. Сообщаемые некоторыми пациентами широкие колебания АД в течение одного дня или между несколькими днями затрудняют оценку уровня АД врачом. Такая широкая вариабельность АД может быть как следствием спонтанных осцилляций, так и неадекватной антигипертензивной терапии [2].

В некоторых ситуациях амбулаторное 24-часовое мониторирование АД позволяет выявить дополнительную полезную информацию, которая не может быть получена при стандартном измерении АД. К таким ситуациям относятся эпизодическая АГ при феохромоцитоме, ночные подъёмы АД, ортостатическая гипотония, резистентная гипертония, синкопальные состояния и ряд других патологических состояний [20–31].

Двухфазная периодика суточного ритма с характерным ночным снижением АД выявляется у лиц с нормальным уровнем АД и большинства пациентов с ГБ, а отсутствие ночного снижения АД может указывать на вторичный характер АГ [21, 24].

Прогноз пациентов с ГБ определяется уровнем АД и степенью поражения органов-мишеней. Это объясняет повышенный интерес исследователей к изучению структурных и функциональных изменений органов при ГБ различными методами. В исследовании, проводимом Г.В. Дзяк с соавт. [3], были определены преимущества амбулаторного 24-часового мониторирования АД в предсказании органных поражений при гипертонии, показана тесная связь между значениями АД при суточном амбулаторном мониторировании и заболеваемостью ИБС, периферических сосудов, инсультом. Было отмечено, что показатели суточного амбулаторного мониторирования АД лучше однократно измеренных в стационаре коррелируют со смертностью на фоне гипертонии.

В работах [32–34] выявлена более тесная взаимосвязь средних 24-часовых значений АД с электрокардиографическими признаками гипертрофии миокарда левого желудочка и ИММЛЖ (ЭхоКГ), чем значений АД, полученных при однократных измерениях в стационаре. Было подтверждено, что у больных эссенциальной гипертонией корреляция ИММЛЖ с САД значительно теснее, чем с ДАД. При этом с показателями АД, зарегистрированными при мониторировании в ночное время (с 20 до 6 часов) эта зависимость значительнее, чем с уровнем АД в дневное время (от 6 до 20 часов). Сохранение нормального циркадного ритма АД со снижением САД и ДАД в ночное время более чем на 10 % по сравнению с АД в дневное время может замедлять развитие гипертрофии ЛЖ.

Длительно существующая гипертония приводит к снижению эластичности, структурным изменениям стенок средних и крупных артерий, которые коррелируют с параметрами суточного мониторинга АД [33]. Значения суточного мониторирования АД в большей степени, чем «случайное» АД, взаимосвязаны с частотой встречаемости и степенью выраженности признаков ретинопатии у больных ГБ [3].

С мнением о том, что адекватно проведённое суточное мониторирование АД служит более точным предиктором поражения органов-мишеней, чем «случайные» измерения АД, согласны и авторы исследований [7, 13, 14]. Эти авторы показали также преимущества суточного мониторирования АД перед обычным измерением АД в установлении прогноза вероятной продолжительности жизни больного.

Ещё в 1966 г. авторы [35] показали, что существует более тесная корреляция между органными поражениями: ретинопатией, нарушением функции почек, признаками гипертрофии ГЛЖ (по ЭКГ) и среднесуточными значениями АД, чем с однократно определённым АД.

Авторы [3] пришли к выводу, что проведение суточного мониторирования АД в большей степени, чем «случайные» измерения АД, может служить для выявления АГ и предсказания поражений органов-мишеней. Авторы считают, что его проведение особенно целесообразно при связанной с психоэмоциональным напряжением («АГ белых халатов»), пограничной и устойчивой к лечению АГ.

В настоящее время при анализе данных суточного мониторирования АД широко используются показатели «нагрузки давлением». По мнению сторонников этих показателей, они точнее средних значений АД характеризуют гипербарическую нагрузку на органы-мишени [3, 5]. В настоящее время «нагрузка давлением» оценивается двумя способами: в виде процента измерений, при которых значения АД превышают некоторые пограничные значения, и в виде показателя «площади под кривой» суточного профиля АД.

Первоначально авторы работ [36, 37] в качестве пограничных («безопасных» для органов-мишеней) принимали значения АД, равные 140/90 мм рт. ст. в течение всего 24-часового периода. Однако дальнейшие работы показали, что эти критерии более характерны для пожилых пациентов с установившейся АГ, а не молодых лиц с пограничной гипертонией и лиц с нормальным уровнем АД [3].

Важными клиническими показаниями для проведения суточного мониторирования АД являются симптомы преходящей гипотонии – эпизодов критического снижения АД, особенно в ночное время. Гипотоническая нагрузка (Low blood pressure load) – показатель, применяемый для количественной оценки артериальной гипотонии, которая может иметь место у больных с АГ после экстренной терапии при гипертонических кризах и на фоне планового антигипертензивного лечения. Данный индекс важен в первую очередь при оценке безопасности фармакотерапии и определяется как процент измерений АД, которые находятся ниже определённой границы. В общей популяции нижняя граница нормы при традиционных (разовых) измерениях АД равна 100/60 мм рт. ст., для среднесуточного АД при его мониторировании – 98/56 мм рт. ст. [38]. В таблице представлены нижние границы нормального АД в зависимости от возраста, пола пациентов и периода суток.

Нижние границы нормального АД в зависимости от пола пациентов и периода суток

Пол и возраст		АД, мм рт. ст.	
		дневное	ночное
Мужчины	до 50 лет	108/65	90/48
	> 50 лет	108/68	87/50
Женщины	до 50 лет	100/60	84/45
	> 50 лет	90/60	84/49

Было установлено, что ночная гипотензия, возникающая у больных АГ на фоне приёма гипотензивных препаратов, приводит к уменьшению кровотока в области диска зрительного нерва и играет роль в развитии оптической ишемической невропатии. Выделяют группу высокого риска развития ГЛЖ и гипоперфузионных осложнений пациентов с выраженным снижением и нормальным уровнем ночного АД, суточный профиль которых исходно характеризуется высоким индексом ночной гипотонии и максимальной выраженностью утреннего подъёма.

Суточные колебания АД у пациентов с нормальным уровнем АД и больных ГБ характеризуются двухфазной периодикой день-ночь с отчётливым ночным снижением АД во время сна [3, 39]. При инвазивных и неинвазивных способах регистрации АД было выявлено, что максимальные величины САД и ДАД в этих группах обычно обнаруживаются днём в интервале от 16 до 20 часов, минимальные – ночью в интервале от 0 до 4 часов во время сна, хотя в некоторых случаях максимальные величины АД выявляют в более ранние часы дня. Сообщается также, что по мере прогрессирования ГБ уменьшается степень ночного снижения АД, появляются характерные только для гипертонии вечерне-ночной и вечерний варианты суточного ритма [39].

Оптимальной считается степень ночного снижения от 10 до 20–22 %. Десятипроцентный уровень ночного снижения АД был предложен Международной согласительной конференцией по непрямому амбулаторному мониторированию АД (Берлин, 1990). Верхний предел в 20–22 % был предложен относительно недавно на основании анализа частоты эпизодов ишемии миокарда в ночные часы у больных с сочетанием АГ и ИБС и признаков нарушения церебрального кровообращения в виде лакунарных инфарктов мозга и значительного повышения давления вокруг желудочков мозга [3].

Естественный суточный ритм меняется при злокачественном гипертензивном синдроме, хронической почечной недостаточности, вазоренальной гипертонии, синдроме Кушинга, застойной сердечной недостаточности, эклампсии, диабетической и уремической нейропатии, распространённом атеросклерозе у пожилых людей. Терапия глюкокортикоидами также приводит к изменению формы кривой суточного АД.

В формирование суточного ритма АД предположительно вовлечено несколько нейрогуморальных систем. При этом значительное число исследователей признаёт изменение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) главным фактором, определяющим выраженность ночного снижения АД, и высказывает предположение о различии механизмов ночного снижения АД у здоровых лиц и больных ГБ [39]. При этом для большинства пациентов было характерно относительное снижение ОПСС в дневное время и повышение в ночное. Дневное снижение ОПСС авторы объясняют периферической вазодилатацией в связи с мышечной активностью и увеличением сердечного выброса. Кроме того, отмечена меньшая прогнозируемость суточных изменений ОПСС при тяжёлой ГБ. Таким образом, из приведённых данных литературы, несмотря на аналогичные нормотоникам изменения суточного ритма с ночным снижением АД, при ГБ существуют особенности в формировании суточного профиля АД.

Одним из факторов, нарушающих нормальный суточный ритм АД у некоторых лиц, чаще мужчин (муж : жен = 8:1), становится синдром апноэ во сне – *sleep apnea syndrome* (SAS) [40]. SAS характеризуется нарушениями дыхания во время сна, часто сопровождается храпом, повышенной двигательной активностью во сне, неприятными и тревожными сновидениями. В норме и у здоровых людей во сне может наблюдаться неритмичное дыхание с остановками до 10 с. SAS диагностируют при остановках дыхания более чем на 10 с, если они возникают более 5 раз за 1 час сна или более 30 раз в течение всего ночного сна. Длительность остановок дыхания во сне может достигать 2 мин и более. Апноэ во сне бывает обструктивным, когда имеются дыхательные движения диафрагмы, но воздух в лёгкие не проходит из-за коллапса верхних дыхательных путей, и центральным, при котором отсутствуют как дыхательные движения диафрагмы, так и ороназальный поток воздуха. Причиной развития обструктивных апноэ является снижение тонуса мышц глотки во время сна у лиц с изначально суженным орофарингсом (тонзиллярная гипертрофия, лимфагрануломатоз, ретрогнатия, микрогнатия). Для АГ у больных с апноэ во сне характерен утренний подьём АД.

Суточные колебания АД, обусловленные эндогенными ритмами, кардинальным образом модулируются физической и психической активностью, подчинённой циклу сон-бодрствование. Жёсткая связь суточных колебаний АД с биоритмами цикла сонбодрствование показана на примере суточного профиля АД у сменных рабочих.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о взаимосвязи ночной гипертонии и поражения органов-мишеней свидетельствуют о ценности суточного мониторирования АД при выявлении нарушений со стороны органов-мишеней, которые не могут быть объяснены уровнем клинического и/или домашнего АД.

Данные суточного мониторирования АД в меньшей мере, чем клинические измерения АД, подвержены эффекту плацебо. Несомненно, суточное мониторирование АД как метод, дающий надёжную информацию о длительности и стабильности действия антигипертензивных препаратов, сохраняет ведущую роль для оценки антигипертензивной эффективности новых средств. Такие исследования, как правило, проводятся под строгим контролем экспертных центров, что способствует обеспечению высокого качества, а следовательно, и надёжности результатов.

Отсутствие единых диагностических критериев АГ по данным суточного мониторирования АД, существенные его различия с показателями клинических измерений вносят путаницу в оценку коррекции АД: отмечается высокая степень несоответствия коррекции АД по данным клинических измерений и по данным суточного мониторирования АД.

Таким образом, суточное мониторирование АД предоставляет уникальную возможность оценки суточной динамики АД, его вариабельности и двухфазного ритма, эпизодической гипертонии и гипотонии. Трудно переоценить его роль для оценки продолжительности и равномерности антигипертензивного эффекта, особенно при исследовании новых препаратов.

По-видимому, использование суточного мониторирования АД в клинической практике на сегодняшний день далеко от оптимального, а заключения о его неоспоримом превосходстве над правильно выполненными повторными измерениями клинического АД не всегда обоснованны [2]. Оптимизация применения суточного мониторирования АД может быть достигнута путём систематического информирования врачей о возможностях и ограничениях этого метода, целенаправленного отбора пациентов, у которых его проведение может быть действительно информативно для диагностики АГ и коррекции терапевтического вмешательства, а также путём специальной подготовки и повышения квалификации персонала, ответственного за выполнение суточного мониторирования АД.

Список литературы

1. *Ахметзянова Э. Х.* Методические аспекты определения типа суточного ритма по данным суточного мониторирования артериального давления / Э. Х. Ахметзянова // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 3. – С. 49–53.
2. *Котовская Ю. В.* Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? / Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2004. – № 1. – С. 5–12.
3. *Дзяк Г. В.* Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорецкий. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
4. *Schneider R.* A fully automatic portable blood pressure recorder / R. Schneider // J. Applied Physiology. – 1968. – Vol. 24. – P. 115.
5. Воспроизводимость результатов суточного мониторирования артериального давления в клинико-фармакологических исследованиях / В. М. Горбунов, А. Д. Деев, М. М. Быстрова [и др.] // Клин. фармакол. и терапия. – 2003. – № 4. – С. 39–43.
6. *Кузьмишин Л. Е.* Применение метода суточного мониторирования артериального давления в клинико-экспертной практике / Л. Е. Кузьмишин, Т. Г. Светогорова, М. П. Баньковская // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2006. – № 3. – С. 47–50.
7. Возрастные особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функциональных параметров сердца у больных гипертонической болезнью / В. И. Рузов, О. В. Лукьяненко, Р. Х. Гимаев [и др.] // Клин. геронтология. – 2005. – № 2. – С. 35–40.
8. *Кисляк О. А.* Суточное мониторирование артериального давления у подростков и лиц молодого возраста / О. А. Кисляк, Г. И. Сторожаков, Е. В. Петрова // Рос. мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 49–51.
9. *Ладонкина Е.* Суточное мониторирование артериального давления в оценке характера артериальной гипертензии у подростков / Е. Ладонкина // Врач. – 2004. – № 7. – С. 37–38.
10. Суточное мониторирование артериального давления и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у подростков / М. Я. Ледяев, М. М. Королева, Ю. А. Мусатова, С. Л. Моисеева // Леч. врач. – 2003. – № 6. – С. 32–33.
11. *Лебедькова С. Е.* Суточный ритм артериального давления у подростков с артериальной гипертензией / С. Е. Лебедькова // Рос. педиатр. журн. – 2003. – № 2. – С. 25–30.
12. *Леонтьева И. В.* Метод суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у детей / И. В. Леонтьева, Л. И. Агапитов // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2000. – № 2. – С. 32–38.
13. *Образцова Г. И.* Особенности суточного профиля артериального давления у детей с артериальной гипертензией, имеющих избыточную массу тела и ожирение / Г. И. Образцова // Рос. семейный врач. – 2007. – № 2. – С. 36–39.
14. Особенности суточного профиля артериального давления у пожилых больных с пограничной артериальной гипертонией / Л. Б. Лазебник, Е. А. Шутемова, И. А. Комиссаренко [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2004. – № 3. – С. 10–13.
15. Суточный профиль артериального давления у лиц пожилого и старческого возраста без клинически значимой кардиоваскулярной патологии / В. В. Якусевич, М. Е. Можейко, Е. А. Рябихин, А. В. Кабанов // Клин. геронтология. – 2005. – № 2. – С. 32–34.
16. *Мурашко Л. Е.* Суточный мониторинг артериального давления в диагностике и терапии синдрома гипертензии при гестозе и гипертонической болезни беременных / Л. Е. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 13–17.
17. *Рослая Н. А.* Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания / Н. А. Рослая, Л. А. Коневских // Медицина труда и пром. экология. – 2007. – № 11. – С. 36–38.
18. *Вилков В. Г.* Нейросетевая модель диагностики ранней стадии артериальной гипертонии по данным суточного мониторирования артериального давления / В. Г. Вилков, Р. Г. Оганов, С. А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 3. – С. 28–31.

19. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни / П. А. Зелвеян, Е. В. Ощепкова, М. С. Буниатян [и др.] // Терап. архив. – 2001. – № 2. – С. 33–38.

20. Суточное мониторирование артериального давления, электрокардиограммы (по методу Холтера) и гормонального профиля у больных первичным гиперальдостеронизмом / Т. Ю. Лебедева, С. Р. Мравян, С. И. Федорова [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 1. – С. 27–31.

21. *Орлова Я. Л.* Возможности суточного мониторирования артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью и постоянной формой мерцания предсердий / Я. Л. Орлова, А. Н. Рогоза, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2001. – № 1. – С. 60–62.

22. Особенности суточного профиля артериального давления у больных острым инфарктом миокарда с дисфункцией левого желудочка / Л. Г. Александрия, С. Н. Терещенко, Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 21–23.

23. *Волков В. С.* Суточный профиль артериального давления у больных гипотиреозом / В. С. Волков, М. В. Макушева, Д. В. Килейников // Клин. медицина. – 2007. – № 11. – С. 37–39.

24. *Боровков Н. Н.* Взаимосвязь показателей суточного профиля артериального давления и вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией с инсулиннезависимым сахарным диабетом / Н. Н. Боровков, Н. В. Сидоров // Клин. медицина. – 2002. – № 7. – С. 19–21.

25. *Гельцер Б. И.* Клинико-функциональная оценка суточной динамики артериального давления у больных пневмонией / Б. И. Гельцер, В. Н. Котельников, Т. А. Бродская // Терап. архив. – 2003. – № 3. – С. 40–44.

26. Метод точного автоматического анализа данных амбулаторного мониторирования артериального давления на основе распознавания фактических периодов ночного отдыха по суточному профилю сердечного ритма / С. Е. Пекарский, В. Ф. Мордовин, М. В. Колодина [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 2. – С. 20–23.

27. *Звартау Н. Э.* Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна / Н. Э. Звартау // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 4. – С. 271–274.

28. *Подзолков В. И.* Суточное мониторирование артериального давления в диагностике артериальной гипертонии, обусловленной нефроптозом / В. И. Подзолков, А. В. Родионов // Клин. медицина. – 2006. – № 2. – С. 65–67.

29. *Карпов Р. С.* Связь ранних признаков гипертензивной энцефалопатии с параметрами суточного профиля артериального давления у больных с артериальной гипертонией / Р. С. Карпов // Инсульт. – 2003. – № 9. – С. 131–132.

30. *Скибицкий В. В.* Особенности суточного профиля артериального давления и структурно-функционального состояния левого желудочка у женщин с различным генезом климакса / В. В. Скибицкий, Ю. Н. Медведева, Е. Л. Шухардина // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 6. – С. 24–28.

31. *Стешина Т. Э.* Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / Т. Э. Стешина, А. И. Чесникова, В. П. Терентьев // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 4. – С. 24–29.

32. *Рипп Т. М.* Связь показателей суточного мониторирования артериального давления с изменением структуры стенок артерий по данным проспективного исследования / Т. М. Рипп // Терап. архив. – 2006. – № 12. – С. 46–49.

33. *Кузнецова Е. Н.* Терапия больных артериальной гипертонией под контролем бифункционального суточного мониторирования артериального давления и электрокардиограммы / Е. Н. Кузнецова, В. Т. Ивашкин // Клин. медицина. – 2006. – № 10. – С. 35–39.

34. *Гимаев Р. Х.* Показатели сигнал-усредненной ЭКГ у больных гипертонической болезнью с различными типами суточных ритмов артериального давления / Р. Х. Гимаев // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 4. – С. 271–274.

35. Relationship between level of blood pressure measured casual and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension / M. Sokolov, S. Werdegar, H. Kain [et al.] // Circulation. – 1966. – Vol. 34. – P. 279–298.

36. Ambulatory blood pressure and blood pressure load in normal subjects / P. Zachariah, S. Shops, K. Bailey [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1989. – Vol. 2. – P. 58.

37. *Drayer J.* Automated ambulatory blood pressure monitoring: A study of age-matched normotensive and hypertensive men / J. Drayer, M. Weber, D. Nakamura // Am. Heart J. – 1985. – Vol. 109. – P. 1334.

38. *Горбунов В. М.* Проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии с помощью суточного мониторирования артериального давления / В. М. Горбунов // Кардиология. – 2003. – № 10. – С. 105–111.

39. *Горбунов В. М.* Значение исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией / В. М. Горбунов // Кардиология. – 2007 – № 1. – С. 66–69.

40. Ambulatory blood pressure monitoring in a general practice: Sleep related breathing disorders and blood pressure profile / I. Grot, T. Ploch, F. Uffelmann [et al.] // Nieren and Hochdruckkrankheiten. – 1995. – Vol. 24 (Suppl. 3). – P. 112–114.

В.Л. Шкапо, М.Ю. Пенькова, Л.А. Резник

МІСЦЕ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Висвітлені питання можливості та обмеження методу добового моніторування артеріального тиску. Даний метод в більшій мірі, ніж випадкові виміри артеріального тиску, може служити для виявлення артеріальної гіпертензії, прогнозу уражень органів-мішеней, оцінки ефективності лікування.

Ключові слова: *артеріальний тиск, добове моніторування артеріального тиску, гіпертонічна хвороба.*

V.L. Shkapo, M.Y. Penkova, L.A. Reznyk

PLACE OF 24 HOURS MONITORING OF BLOOD PRESSURE IN CLINICAL PRACTICE

In the survey the questions about possibilities and restrictions of the 24 hours method of blood pressure monitoring are given. This method can be served to reveal the arterial hypertension, the prognosis of the target organ injuries and the estimation of the treatment efficiency.

Key words: *blood pressure, 24 hours monitoring of blood pressure, hypertension.*

Поступила 10.06.11

УДК 616.611-002-06:616.12-005.4]-07:616.155.391-076.3

Г.В. Лісова

Харківський національний медичний університет

ВМІСТ ЛІПІДНАВАНТАЖЕНИХ МОНОЦИТІВ У КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ І ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Проведено порівняльний аналіз ліпідів крові в групах хворих на хронічний гломерулонефрит, ішемічну хворобу серця та поєднану патологію. Встановлено, що вміст ліпіднавантажених моноцитів у хворих усіх груп був достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб контрольної групи. Найбільш високим він був у крові хворих на хронічний гломерулонефрит на тлі ішемічної хвороби серця. Зростання кількості ліпіднавантажених моноцитів у хворих усіх груп свідчить про спільні ланки патогенетичних механізмів ішемічної хвороби серця та хронічного гломерулонефриту. Більш ранній розвиток атеросклеротичних змін у хворих на хронічний гломерулонефрит, ймовірно, пов'язаний з наявністю хронічного запального процесу в нирках.
Ключові слова: *хронічний гломерулонефрит, ішемічна хвороба серця, ліпіднавантажені моноцити.*

З кожним роком в Україні, як і в цілому світі, збільшується число пацієнтів із нирковою недостатністю, особливо серед осіб літнього віку [1–4]. При цьому підвищується частота виявлення ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів з порушенням функції нирок [5, 6].

Дисліпідемія є одним із чинників ризику прогресування як ниркової недостатності, так і ІХС [7, 8]. При нирковій недостатності дисліпідемія характеризується зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності й гіпертригліцеридемією, що також відбувається при ізольованій ІХС, але в меншій мірі [9–12]. Разом з тим, недостатньо даних про ліпідний спектр крові хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) в аспекті можливого розвитку проатерогенних ускладнень при цій патології.

Метою даної роботи було вивчити кількість ліпіднавантажених моноцитів в крові хворих на ХГН, хворих на ІХС та хворих з поєднаною патологією.

Матеріал і методи. Обстежено 132 хворих (66 жінок і 66 чоловіків) віком від 19 до 70 років, які знаходились на лікуванні у відділенні гіпертензії та захворювань нирок ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» та у відділенні нефрології і перитонеального діалізу Харківського обласного клінічного центру урології та нефрології ім. Шаповала. Контрольну групу склали 15 умовно здорових пацієнтів відповідного віку та статі.

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

Діагноз соматичної патології (ІХС, ХГН, гіпертонічна хвороба) встановлювали за класифікацією МКХ-10 (43-тя Всесвітня асамблея охорони здоров'я, 1998). Діагноз ХГН встановлювали також згідно з класифікацією, запропонованою ДУ «Інститутом нефрології АМН України» та прийнятою II Національним з'їздом нефрологів України (м. Харків, 23–24 вересня 2005 р.) і узгодженою з МКХ-10. У діагностичному процесі використовували стандартні методи опитування й обстеження хворих з урахуванням скарг, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень. Усім хворим проведено УЗД серця, рентгенографію грудної клітки.

Хворих розподілили на три групи. Першу групу склали 62 хворих на ХГН у поєднанні з ІХС (27 чоловіків і 35 жінок) у віці від 36 до 62 років, середній вік становив (48,3±0,9) років. До 2-ї групи увійшли 29 осіб, хворих на ХГН без ІХС (15 чоловіків і

14 жінок) віком від 18 до 47 років, середній вік – (28,9±8,2) років. До 3-ї групи увійшов 41 хворий на ІХС (20 чоловіків і 21 жінка) у віці від 45 до 69 років, середній вік – (56,6±1,7) років.

Усі хворі пред'являли скарги на слабкість, підвищену стомленість, головний біль, головокружіння, біль у ділянці серця та за грудиною. В анамнезі у 20 хворих був перенесений інфаркт міокарда. Найбільшу кількість скарг пред'являли хворі на ХГН на тлі ІХС.

Усім хворим з підвищеним артеріальним тиском (АТ) призначали препарати у дозах, що забезпечували компенсацію або субкомпенсацію АТ. До складу базової гіпотензивної терапії входили: іАПФ периндоприл у дозі 5–10 мг/добу, β-адреноблокатори бісопролол або карведилол у дозі у відповідності до частоти серцевих скорочень, антагоніст кальцію амлодипін у дозі 5–10 мг на добу в залежності від рівня АТ, статини, ацетилсаліцилова кислота в дозі 75 мг/добу. Вибір препаратів базової терапії та дози залежали від рівня АТ. Пацієнти 1-ї та 3-ї груп отримували також достатню кількість препаратів для профілактики приступів стенокардії.

Забір крові для біохімічних досліджень здійснювали з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом шляхом малотравматичної венопункції короткою силіконованою голкою, самопливом у силіконовану центрифужну пробірку. Для дослідження ліпідного спектра використовували сироватку крові, яку отримували центрифугуванням цільної крові при 66 c^{-1} протягом 20 хв. Загальний холестерин (ЗХС), рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом з використанням наборів реактивів Human (Німеччина).

Моноцити виділяли з крові здорових донорів і хворих на ХГН та ІХС методом градієнтного центрифугування з використанням фікол-верографіну кінцевої щільності ρ=1,077 г/мл [13] та ресуспендували в інкубаційній суміші. Інкубаційна суміш для моноцитів містила 199,25 мМоль цвітеріонного буфера HEPES (Sigma), 100 мг/мл альбуміну сироватки бика, 10 % ембріональної сироватки теляти (Sigma) та 100 ОД/мл антибіотиків. Вміст ліпіднавантажених моноцитів у периферичній крові визначали цитохімічним методом з використанням судану чорного за Sheehan [13].

Математичний аналіз даних проводили за допомогою критерію Стьюдента–Фішера. Розбіжності вважали достовірними при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення. Дослідження ліпідного спектра крові у обстежених показало, що рівень ЗХС був підвищеним у хворих усіх груп порівняно з контролем. Рівень ТГ також був достовірно вищим у порівнянні з групою контролю. Рівень ЛПДНЩ у хворих усіх груп перевищував контрольні значення (таблиця). Отже, можна зробити висновок, що у хворих усіх груп має місце дисліпідемія, яка є одним із факторів розвитку атеросклерозу.

Виявлена дисліпідемія, ймовірно, призводить до порушення метаболізму ліпідів, що відображується у підвищенні вмісту ліпіднавантажених моноцитів у крові: у хворих на ХГН на тлі ІХС (1-ша група) – до (63,74±6,14) %, у хворих на ХГН (2-га група) – до (56,92±5,38) %, у хворих на ІХС (3-тя група) – до (60,34±6,22) %, що було достовірно вище ($p<0,05$), ніж у контролі, де їх вміст дорівнював (43,68±4,16) %. Зростання кількості ліпіднавантажених моноцитів, яке виявлено в усіх групах обстежених хворих, має суттєве значення для розвитку атеросклерозу і свідчить про спільні ланки патогенетичних механізмів ІХС та ХГН.

Не викликає сумніву, що накопичення ліпідів у моноцитах має особливе значення у розвитку і прогресуванні атеросклерозу, тому що внутрішньоклітинні ліпіди за певних умов стають основою атероми – постійної морфологічної ознаки атеросклерозу [14–16].

Показники ліпідного спектра крові в обстежених різних груп, (M±m) ммоль/л

Група хворих	n	ЗХС	ТГ	ЛПДНЩ
I	62	5,41±0,19	1,82±0,19	0,81±0,08
II	29	5,50±0,20	1,41±0,26	0,73±0,08
III	41	5,51±0,12	1,94±0,17	0,79±0,03
Контроль	15	4,67±0,28	0,86±0,10	0,39±0,07

Примітка. $p<0,05$ достовірно у порівнянні з групою контролю.

За даними [17, 18], у хворих на ІХС, як і у хворих на цукровий діабет у поєднанні з ожирінням, відзначаються найбільші величини ліпідних показників. Разом з тим, як показали отримані нами результати, у хворих на ІХС в порівнянні із хворими на ХГН не вдалось виявити суттєвих відмінностей ні за показниками ліпідного спектра, ні за кількістю моноцитів, навантажених ліпідами ($p>0,05$).

Кількість ліпіднавантажених моноцитів повинна співвідноситися з високим рівнем атерогенних ліпідів. Недостатнє підвищення в крові вмісту ліпофагоцитів на тлі гіперліпідемії у хворих на ІХС може бути несприятливою ознакою, що вказує на знижену функцію системи захисту від перевантаження крові ліпідами. Відсутність пропорційного зростання кількості ліпіднавантажених моноцитів може свідчити про виснаження моноцитів в плані фагоцитарної та транспортної активності.

Враховуючи дисліпідемію, кількість ліпіднавантажених моноцитів та молодший вік хворих у нашому дослідженні порівняно з іншими дослідженнями, можна констатувати, що у хворих на ХГН (1-ша та 2-га групи) відбувається більш ранній розвиток атеросклеротичних змін, які, ймовірно, пов'язані з наявністю хронічного запального процесу в нирках.

Висновки

1. Вміст ліпіднавантажених моноцитів у обстежених хворих усіх груп був достовірно вищим, ніж у контрольній групі. Найбільш високий вміст ліпіднавантажених моноцитів виявлено в крові хворих на хронічний гломерулонефрит на тлі ішемічної хвороби серця.

2. Зростання кількості ліпіднавантажених моноцитів у обстежених хворих усіх груп свідчить про спільні ланки патогенетичних механізмів ішемічної хвороби серця та хронічного гломерулонефриту.

3. У хворих на хронічний гломерулонефрит (1-ша та 2-га групи) відбувається більш ранній розвиток атеросклеротичних змін, що, ймовірно, пов'язане з наявністю хронічного запального процесу в нирках.

Список літератури

1. *Белялов Ф. И.* Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность (обзор) / Ф. И. Белялов // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 92–96.

2. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава [и др.] // Терап. архив. – 2004. – № 6. – С. 39–46.

3. *Топчий И. И.* Особенности диагностики и лечения ИБС у больных с хроническими заболеваниями почек / И. И. Топчий // Здоров'я України. – 2003. – № 70.

4. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (From the Framingham Heart Study) / N. I. Parikh, S.-J. Hwang, M. G. Larson [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – № 102 (1). – P. 47–53.

5. Kidney Early Evaluation Program Investigators: CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 / P. A. McCullough, S. Li, C. T. Jurkovitz [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – № 51 [Suppl. 2]. – S38–S45.

6. Kidney Early Evaluation Program Investigators: Trends in mineral metabolism / J. A. Vassalotti, J. Uribarri, S. C. Chen [et al.]. – Ibid. – S56–S68.

7. *Varma R.* Chronic renal dysfunction as an independent risk factor for the development of cardiovascular disease / R. Varma, R. Garrick, J. McClung, W. H. Frishman // Cardiology in Review. – 2005. – Vol. 13, № 2. – P. 98–107.

8. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals / P. Duewell, H. Kono, K. J. Rayner [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 1357–1361.

9. *Schiffrin E. L.* Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system / E. L. Schiffrin, M. L. Lipman, J. F. Mann // Circulation. – 2007. – № 116. – P. 85–97.

10. *Yamamoto S.* Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / S. Yamamoto, Kon Valentina // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2009. – № 18 (3). – P. 181–188.

11. *Смирнов А. В.* Проблема хронической болезни почек в современной медицине / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 185–93.

12. *Шилов Е. Н.* Хроническая болезнь почек / Е. Н. Шилов, В. В. Фомин, М. Ю. Швецов // Терап. архив. – 2007. – № 6. – С. 75–78.

13. *Varol C.* Origins and tissue-context-dependent fates of blood monocytes / C. Varol, S. Yona, S. Jung // Immunol. Cell. Biol. – 2009. – Vol. 87, № 1. – P. 30–38.

14. Health ABC study: Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease: An association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study / R. Deo, C. L. Fyr, L. F. Fried [et al.] // Am. Heart. J. – 2008. – Vol. 155. – P. 62–68.

15. Endothelial dysfunction in patients with noncomplicated and complicated hypertension / A. Goch, M. Banach, D. P. Mikhailidis [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2009. – № 31. – P. 20–30.
16. Kidney Early Evaluation Program Investigators: Diabetes mellitus in CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES) 1999–2004 / A. T. Whaley-Connell, J. R. Sowers, S. I. McFarlane [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – № 51 [Suppl. 2]. – S21–S29.
17. *Нетяженко В. З.* Дисліпідемія як фактор кардіоваскулярного ризику / В. З. Нетяженко, О. Г. Пузанова // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3 (15). – С. 93–110.
18. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients / K. Iseki, M. Yamazato, M. Tozawa, S. Takishita // Kidney Int. – 2002. – Vol. 61, № 5. – P. 1887–1893.

А.В. Лесовая

СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДНАГРУЖЕННЫХ МОНОЦИТОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Выполнен сравнительный анализ дислипидемии и количества липиднагруженных моноцитов в группах больных хроническим гломерулонефритом, ишемической болезнью сердца и сочетанной патологией. Установлено, что содержание липиднагруженных моноцитов у больных всех групп было достоверно выше, чем у условно здоровых лиц контрольной группы. Более высоким оно было в крови больных хроническим гломерулонефритом на фоне ишемической болезни сердца. Увеличение количества липиднагруженных моноцитов у больных всех групп свидетельствует об общем звене патогенетических механизмов ишемической болезни сердца и хронического гломерулонефрита. Более раннее развитие атеросклеротических изменений у больных хроническим гломерулонефритом, по-видимому, связано с наличием хронического воспалительного процесса в почках.

Ключевые слова: *хронический гломерулонефрит, ишемическая болезнь сердца, липиднагруженные моноциты.*

G.V. Lisova

LIPID-LOADED MONOCYTES CONTENT IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE

A comparative analysis of dyslipidemia and the number of lipid-loaded monocytes in groups of patients with chronic glomerulonephritis, ischemic heart disease and joint disease was conducted. It was found significantly higher content of lipid-loaded monocytes in all groups of patients than in the control group. A highest content of lipid-loaded monocytes detected in the blood of patients with chronic glomerulonephritis on a background of ischemic heart disease. Increasing number of lipid-loaded monocytes in all groups of surveyed patients is essential for the development of atherosclerosis and suggests a general link of the pathogenetic mechanisms of ischemic heart disease and chronic glomerulonephritis. The early development of atherosclerotic lesions in patients with chronic glomerulonephritis, apparently connected with presence of chronic inflammation in the kidney.

Key words: *chronic glomerulonephritis, ischemic heart disease, lipid-loaded monocytes.*

Поступила 11.11.11

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616-053.7-056.52:613.25]-008.9:577.124

Т.В. Чайченко

Харківський національний медичний університет

ВАРІАНТИ ДИСГЛІКЕМІЇ У ПІДЛІТКІВ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТА ОЖИРІННЯМ

У підлітків з надлишковою масою та ожирінням у віці від 10 до 17 років з розподілом на групи відповідно стандартним відхиленням відносно індексу маси тіла було вивчено глікемічний статус за показниками рівня глюкози та інсуліну натще, за результатами стандартного глюкозотолерантного тесту з розрахунком індексу серцевої інсулінорезистентності HOMA-IR та площі під кривою глюкози. Встановлено, що у зв'язку зі збільшенням маси тіла у підлітків зменшується інсулінорезистентність, збільшується площа під глікемічною кривою за рахунок вірогідного зростання рівня глюкози на 30-й, 90-й та 120-й хвилинах, що поступово приводить до зменшення кількості осіб без патології вуглеводного обміну.

Ключові слова: *надлишкова маса, ожиріння, підлітки, дисглікемія, інсулінорезистентність.*

За даними ВООЗ, на кінець 2010 р. в різних країнах світу на ожиріння страждають у середньому 30 % дітей і підлітків, і ця цифра декілька коливається в залежності від регіону проживання. Надлишкова маса асоціюється з поліорганними розладами, які виникають внаслідок порушень енергетичного метаболізму. Метаболічні розлади при ожирінні асоціюються з порушеннями обміну вуглеводів, а саме з інсулінорезистентністю (ІР) та її наслідками.

Роль ІР як основи кардіоваскулярного ризику вперше була описана G. Reaven в 1988 р. [1] і пізніше визнана основою кардіометаболічного синдрому [2], що надалі було підтверджено багатьма науковцями [3–5].

Проблема набула не тільки медичного, а й соціального та економічного значення, оскільки обсяг витрат, асоційованих з наслідками ожиріння, зростає. Так, вважають, що ІР призводить до 46,8 % випадків щорічної ішемічної хвороби серця у осіб з діабетом 2-го типу, до 6,2 % – з іншими варіантами діабету і до 12,5 % у загальній популяції дорослих США, причому щорічні витрати на діагностику та лікування діабету і передусім асоційовані стани збільшились з 98 млрд доларів у 1997 р. до 132 млрд у 2002 р. [6]. Аналогічної інформації по Україні, на жаль, немає.

Для скринінгової оцінки ІР розраховують показник HOMA-IR за D. Matthews [7]. Для поглибленого дослідження здійснюють гіперінсулінемічний еуглікемічний clamp-тест або внутрішньовенний глюкозотолерантний тест з наступним розрахунком ІР та багатьох інших показників, які внесені до рекомендацій з лабораторного обстеження дорослих [8]. Все спрямовано на вивчення реакції бета-клітин на введення глюкози – максимальний пік, зниження, сягання межових значень, розрахунок загальних площ під інсуліновою та глікемічною кривою.

Найбільшої популярності набули тести для вивчення натщесерцевої концентрації інсуліну та її співвідношення з рівнем глікемії, що пов'язане з меншою вартістю дослідження. Спочатку показник HOMA-IR був запропонований для дорослої популяції, проте необхідність діагностики ІР у дітей і підлітків викликала необхідність розробки референтних значень. Так, дослідження, що проведено на когорті дітей допубертатного віку, показало, що межовим можна вважати значення показника 2,5 з чутливістю 61 % і специфічністю 74 %, тобто ті самі значення, що властиві дорослим [9]. З урахуванням метаболічних особливостей дітей різного віку було встановлено, що рівень чутливості до інсуліну залежить від віку і стадії соматосексуального розвитку (за Таннером) [10], а також від расової належності [11]. Це також підтверджено сучасними дослідженнями [12, 13]. Тому дані турецьких науковців про те, що межові значення HOMA-IR для підлітків становлять 5,22 для хлопців і 3,82 для дівчат, не можуть бути рекомендовані для слов'янської або латиноамериканської популяцій саме у зв'язку з етнічними особливостями. До того ж дослідження проводилось на когорті дітей та підлітків з ожирінням, що само по собі може впливати на результат [14].

Проблема діагностики ІР набула певної значущості останніми роками. Вивчалась валідність використання різноманітних формул порівняно з даними clamp-теста в загальній популяції дітей та підлітків [15, 16], порівнювались розрахункові результати зі значеннями стандартного орального глюкозотолерантного тесту (ОГТТ) [17], але «на жаль, сьогодні невідомо, як правильно діагностувати ІР в дитячій популяції, що відносити до факторів ризику її розвитку, чи є ефективними стратегії для її профілактики і лікування». Такого висновку дійшла численна група експертів в галузі дитячої ендокринології (Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group) [18–19].

Патогенетичний вклад ІР у формування кардіоваскулярного ризику при надлишку маси, епідемічна росповсюдженість ожиріння доведені, а відсутність діагностичних протоколів і розрізненість наявних даних роблять проблему дисглікемії у дітей та підлітків з ожирінням надзвичайно актуальною.

Метою даного дослідження було вивчення варіантів дисглікемії з тим, щоб удосконалити діагностику кардіоваскулярного ризику, асоційованого з надлишковою масою тіла та ожирінням у підлітків.

Об'єкт і методи. Під наглядом знаходився 141 підліток з надлишковою масою та ожирінням у віці від 10 до 17 років. Обстежені розподілені на групи згідно з перцентильним значенням індексу маси тіла (ІМТ) з урахуванням стандартних відхилень (СВ) для статі та віку за критеріями ВООЗ: 1-ша група – ІМТ=85–97 перцентилей (+1–2 СВ), 2-га група – ІМТ>97 перцентилей (+2–3 СВ), 3-тя група – ІМТ>97 перцентилей (+>3 СВ). Групи були збалансовані згідно статі з метою виключення впливу гендерного фактора.

Для оцінки глікемічного статусу за допомогою глюкозооксидазного методу проводили стандартний ОГТТ з вимірюванням рівня глюкози в капілярній крові натщє (Гл0), на 30-й (Гл30), 60-й (Гл60), 90-й (Гл90) та 120-й (Гл120) хвилинах тесту. Порушення глікемії натще діагностували при Гл0>5,6 <7,1 ммоль/л за умови Гл120<7,8 ммоль/л. Порушення толерантності до глюкози діагностували при Гл0<6,1 ммоль/л за умови Гл120>7,8<11,1 ммоль/л. Цукровий діабет (ЦД) діагностували при Гл0>6,1 ммоль/л і Гл120>11,1 ммоль/л [20]. Додатково за результатами ОГТТ проводили розрахунок площі під кривою глюкози (ППКГ) за методом трапецій [21]. Концентрацію інсуліну натще вивчали імуноферментним методом. Гіперінсулінізмом вважали рівень гормону, вищий за 15 мкМе/мл [22]. В якості маркера ІР використовували показник HOMA-IR (за Metthews). Значення понад 2,5 вважали за прояв ІР [7]. Отримані дані статистично обробили.

Результати. Узагальнені рівні показників метаболізму глюкози в групах наведені в табл. 1.

Як видно із даних табл. 1, середній рівень глюкози натще на 60-й хвилині не різнився в групах, проте вірогідно збільшувався на 30-й, 90-й та 120-й хвилинах тесту у підлітків 3-ї групи, що робило площу під глікемічною кривою вірогідно більшою.

Рівень інсуліну крові натще перевищував рекомендоване значення в усіх групах і поступово достовірно збільшувався. При цьому значення HOMA-IR збільшувалось від групи до групи одночасно зі збільшенням ІМТ. При всій дискутабельності питання щодо правильності використання HOMA-IR в якості маркера ІР та його межових значень абсолютні значення показника вірогідно зростають при збільшенні ППКГ. Причому кореляція між HOMA-IR і ППКГ в 1-й і 2-й групах є сильною (r=0,63 та r=0,76 відповідно), а в 3-й групі зникає (r=0,14).

Діагностовані варіанти порушень вуглеводного обміну наведені в табл. 2.

Як видно із даних табл. 2, з точки зору стандартних критеріїв ВООЗ у підлітків з надлишковою масою тіла не зафіксовано порушень, у підлітків 2-ї групи з'являються випадки порушеної глікемії натще, а у підлітків 3-ї групи з найбільшим ІМТ зареєстровані як порушення глікемії натще, так і ПТГ і навіть ЦД 2-го типу. З першого погляду представлена інформація не є достатньо

Таблиця 1. Показники метаболізму вуглеводів у підлітків в залежності від ступеня надлишку маси (M±m)

Показник	1-ша група +1–2 СВ (n=27)	2-га група +2–3 СВ (n=74)	3-тя група +> 3 СВ (n=40)	Вірогідність різниці між групами
Маса тіла, кг	70,90±4,19	90,37±2,41	105,91±3,86	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,01$
ІМТ, кг/м^2	25,08±0,41	30,05±0,37	36,34±0,79	$p_{1,2}<0,001$; $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,01$
Гл0, ммоль/л	4,50±0,16	4,46±0,09	4,93±0,21	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Гл30, ммоль/л	7,25±0,26	7,46±0,02	9,42±0,20	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,001$
Гл60, ммоль/л	6,75±0,23	6,83±0,17	7,22±0,22	$p>0,05$
Гл90, ммоль/л	5,80±0,30	6,03±0,15	6,89±0,22	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,01$
Гл120, ммоль/л	4,48±0,23	4,97±0,14	5,82±0,22	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}<0,01$
ППКГ, ум. од.	738,55±20,81	737,137±18,76	816,98±52,58	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Інсулін натще, мкМЕ/мл	18,21±1,48	23,26±0,89	26,17±0,62	$p_{1,2}<0,01$; $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,05$
HOMA-IR, ум. од.	3,75±0,32	4,63±0,17	5,50±0,41	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,05$

Таблиця 2. Варіанти порушень вуглеводного метаболізму у підлітків в залежності від рівня надлишкової маси тіла, (M±m) %

Показник	1-ша група +1–2 СВ (n=27)	2-га група +2–3 СВ (n=74)	3-тя група +> 3 СВ (n=40)	Вірогідність різниці між групами
За критеріями ВООЗ				
Порушена глікемія натще	0	11,10±3,65	9,67±3,42	$p_{1,2}<0,05$; $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}>0,05$
ПТГ	0	0	12,90±5,30	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
ЦД 2-го типу	0	0	9,67±4,67	$p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
За додатковими критеріями				
Гіперінсулінізм	48,40±6,57	60,30±5,70	88,70±5,00	$p_{1,2}<0,05$; $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}>0,05$
ІР	48,40±6,62	63,30±5,60	88,70±5,00	$p_{1,2}<0,05$; $p_{1,3}<0,05$; $p_{2,3}>0,05$
Кількість осіб без проявів порушень	46,20±9,59	13,51±3,97	2,50±2,50	$p_{1,2}<0,01$; $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,01$

переконливою, але потребує особливої уваги, оскільки під час ОГТТ зареєстровано вірогідне за середніми значеннями збільшення ППКГ. Проте випадки гіперінсулінізму і ІР фіксуються вже при надлишковій масі.

Ми підрахували число осіб, у яких не було зафіксовано порушень вуглеводного обміну ані за критеріями ВООЗ, ані за додатковими критеріями, і з'ясували, що їх кількість вірогідно зменшується від групи до групи. На нашу думку, це свідчить про погіршення вуглеводного обміну по мірі зростання ІМТ.

Отже, у зв'язку зі збільшенням маси тіла у підлітків зменшується чутливість до інсуліну, збільшується площа під глікемічною кривою за рахунок зростання рівня глюкози на 30-й, 90-й та 120-й хвилинах, що поступово приводить до зменшення кількості осіб без патології вуглеводного обміну. Причому натщесерцева ІР пов'язана з площею під глікемічною кривою при надлишковій масі та ожирінні з ІМТ +2–3 СВ, після чого зв'язок зникає, що може бути пояснено тим, що площа є максимальною і порушення вже розвиваються шляхом формування діабету та залежать від індивідуальних реципрокних ліпідно-вуглеводних зв'язків.

Отримані дані цілком узгоджуються з літературними даними і підтверджують факт стадійності дисглікемії в залежності від надлишкової маси. Проте для формулювання висновків щодо прогнозу потрібні додаткові співставлення з варіантами порушень функції жирової тканини, що є невід'ємним компонентом змін гомеостазу при надлишковій масі та ожирінні.

Список літератури

1. *Reaven G.* Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease / G. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
2. *McFarlane S. I*. Insulin resistance and cardiovascular disease / S. I. McFarlane, M. Banerji, J. R. Sowers // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 713–718.
3. *Sowers J. R.* Obesity as a cardiovascular risk factor / J. R. Sowers // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 37S–41S.
4. *Sowers J. R.* Insulin resistance and hypertension / J. R. Sowers // Am. J. Physiol. Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. H1597–H1602.
5. *Wang C. C.* Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology / C. C. Wang, M. L. Goalstone, B. Draznin // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 2735–2740.
6. Estimated number of adults with prediabetes in the U.S. in 2000: opportunities for prevention / S. M. Benjamin, R. Valdez, L. S. Geiss [et. al.] // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 645–649.
7. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
8. *Borai A.* The biochemical assessment of insulin resistance / A. Borai, C. Livingstone, G. A. Ferns // Ann. Clin. Biochem. – 2007. – Vol. 44. – P. 324–342.
9. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight prepubertal children / I. R. Madeira, C. N. Carvalho, F. M. Gazolla [et al.] // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2008. –Vol. 52 (9). – P. 1466–1473.
10. The modified minimal model: application to measurement of insulin sensitivity in children / W. S. Cutfield, R. N. Bergman, R. K. Menon, M. A. Sperling // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990. – Vol. 70. – P. 1644–1650.
11. Contribution of insulin secretion and clearance to glucose-induced insulin concentration in african-american and caucasian children / B. A. Gower, W. M. Granger, F. Franklin [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 2218–2224.
12. Ethnic differences in insulin action in obese african-american and latino adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 4048–4050.
13. Fasting indicators of insulin sensitivity: effects of ethnicity and pubertal status // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 994–999.
14. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods / S. Kurtoglu, N. Hatipoglu, M. Mazicioglu [et al.] // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2010. – Vol. 2 (3). – P. 100–106.
15. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents / N. Gungor, R. Saad, J. Janosky [et. al.] // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 144. – P. 47–55.
16. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures / B. Schwartz, D. R. Jr. Jacobs, A. Moran [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 783–788.
17. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents / C. W. Yeckel, R. Weiss, J. Dziura [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 1096–1101.
18. On behalf of ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE and the Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective and future directions / C. Levy-Marchal, S. Arslanian, W. Cutfield [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 8.

19. Obesity and insulin resistance in children / M. Marcovecchio, M. Loredana, M. Angelika, F. Chiarelli // J. Pediatric Gastroenterol. and Nutrition. – 2010. – Vol. 51. – P. S149–S150.
20. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26 (suppl. 1). – P. S5– S20.
21. *Seltzer S.* Insulin secretion in response to glycemic stimulus / S. Seltzer, W. Allen, A. Herron // J. Clinical Invest. – 1967. – Vol. 40. – P. 323–335.
22. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance / G. M. Reaven, Y. D. Chen, C. B. Hollenbeck [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 76. – P. 44–48.

Т.В. Чайченко

ВАРИАНТЫ ДИСГЛИКЕМИИ У ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

У подростков с избыточной массой и ожирением в возрасте от 10 до 17 лет с распределением на группы согласно стандартным отклонениям относительно индекса массы тела был изучен гликемический статус по показателям уровня глюкозы и инсулина натощак, по результатам стандартного глюкозотолерантного теста с расчётом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и площади под кривой глюкозы. Установлено, что в связи с увеличением массы тела у подростков уменьшается инсулинорезистентность, увеличивается площадь под гликемической кривой за счёт достоверного увеличения уровня глюкозы на 30-й, 90-й и 120-й минутах, что постепенно приводит к уменьшению количества лиц без патологии углеводного обмена.

Ключевые слова: *избыточная масса тела, ожирение, подростки, дисгликемия, инсулинорезистентность.*

T.V. Chaychenko

DYSGLYCEMIA VARIANTS IN OVERWEIGHT AND OBESE ADOLESCENTS

Overweight and obese adolescentsat the age of 10 to 17 years were examined with distribution into groups according to the body mass index standard deviations. Fasting glucose and fasting insulin levels, glucose-tolerance test were preformed with further calculation HOMA-IR and AUC glucose. It is established that insulinsensitivity is reduced due to the increase the body mass in adolescents. Increasing the area under the glycemic curve due to significant increase in glucose levels 30, 90 and 120 minutes gradually leads to a decreasing the number of people without carbohydrate metabolism changes.

Key words: *overweight, obesity, adolescents, dysglycemia, insulin resistance.*

Поступила 19.08.11

ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.831-006:616.89:159.922.27

В.В. Огоренко

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

ИЗУЧЕНИЕ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ РАННИХ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Исследовано 250 больных с верифицированным диагнозом первичных опухолей головного мозга, клинически манифестировавших психическими расстройствами. Анализ соотношений между рядом социально-психологических факторов и клиническими проявлениями опухолей головного мозга свидетельствует о существовании предикторов психопатологического варианта клинической манифестации новообразований.

Ключевые слова: *опухоли головного мозга, непсихотические психические расстройства, аффективные нарушения, социально-психологические предикторы, преморбидные личностные акцентуации.*

Статистика заболеваемости свидетельствует о постоянном росте онкологической патологии в последние десятилетия. Такая же тенденция прослеживается и в отношении опухолей головного мозга [1–3]. Своевременная диагностика, повышение эффективности лечения и реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями является одним из наиболее актуальных направлений современной медицины. Анализ публикаций, посвящённых медико-психологическим аспектам онкологии, свидетельствует о возрастающем интересе исследователей к роли психосоциальных факторов в возникновении и манифестации онкологических заболеваний, а также их влиянии на течение рака, связи между психосоциальными факторами, личностью больного и новообразованиями различной локализации [4, 5]. Выявлены различия по ряду психологических характеристик между пациентами с различными нозологическими формами опухолей [4, 6]. Широко обсуждается связь психотравмирующего воздействия онкологического заболевания на личность и особенности посттравматических стрессовых психологических реакций и психопатологических нарушений при опухолях различной локализации [4, 7]. Диапазон психических расстройств, коморбидных онкологическим заболеваниям, колеблется от 36 до 50 %, что превышает как популяционные показатели (5–8 %), так и средние значения соответствующих показателей (19–25 %), полученных в общей медицине [8, 9]. В общей популяции онкологических больных пациенты с опухолями головного мозга (ОГМ) выделяются рядом особенностей, к которым относится в первую очередь полиморфизм психических расстройств, сопутствующих данной патологии [10–12]. Во многих случаях клиническая манифестация психических расстройств является причиной поздней диагностики первичных ОГМ, что оказывает негативное влияние на результаты специализированного лечения, продолжительность жизни и возможности ресоциализации пациентов в дальнейшем. Вместе с тем, несмотря на обширный материал, данные об особенностях психопатологической симптоматики при ОГМ достаточно противоречивы. Во многом не решены проблемы ранней диагностики, особенно при манифестации ОГМ психическими расстройствами. В современной литературе отсутствуют данные, посвящённые исследованию роли социально-психологических факторов как предикторов психических нарушений при первичных ОГМ.

Целью исследования было изучить возможные социально-психологические предикторы психопатологического варианта клинической манифестации первичных ОГМ.

Материал и методы. Исследована выборка пациентов с верифицированными диагнозами первичных новообразований головного мозга, клинически манифестировавших психическими расстройствами. Отбор в исследуемую группу проводился на этапах консультирования, амбулаторного и стационарного обследования и лечения в предоперационном периоде. Критериями отбора служили следующие признаки: отсутствие преморбидного отягощения психическими расстройствами и расстройствами поведения (код по МКБ-10 – F00–F99); отсутствие сопутствующих болезней нервной системы (код по МКБ-10 – G00 – G99) и соматических заболеваний, вызывающих раннее поражение нервной системы; отсутствие на этапе клинико-диагностического обследования нарушений сознания, признаков гипертензионно-дислокационного синдрома; диагностированные стационарно и верифицированные результатами магнитно-резонансной и эмиссионно-позитронной томографии, данными патогистологического исследования операционного материала первичные супратенториальные интрацеребральные ОГМ в фазе клинической компенсации либо клинической субкомпенсации; возможность проведения в дооперационном периоде психопатологического и психологического обследования в необходимом для последующего анализа объёме. Выборку составили 250 пациентов, из них 140 (56 %) мужчин и 110 (44 %) женщин в возрасте от 19 до 62 лет, в среднем (44,8±15,9) года. В соответствии с гистологическими данными у 126 (50,4 %) пациентов диагностированы злокачественные, у 124 (49,6 %) – доброкачественные ОГМ.

Исследование проводили с помощью клинико-психопатологического, клинико-анамнестического и социально-психологического методов с использованием структурированного интервью. Интервьюировали как самого пациента, так и ближайших родственников. Клинико-психопатологическая часть интервью содержала стандартные международные критерии психических расстройств по МКБ-10 и оригинальные критерии оценки психических нарушений, разработанные на этапе подготовки исследования и позволяющие уточнять биографические данные, данные об уровне образования, культуральных особенностях микросреды, социальном и семейном статусе, о наличии в течение нескольких лет до возникновения новообразования головного мозга тяжёлых стрессовых событий, преморбидные личностные характеристики.

При математической обработке данных использованы методы вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Изученную выборку характеризовали подтверждаемые другими исследованиями закономерности распределения частот основных признаков первичных ОГМ: характер опухолевого процесса, гистологическая структура опухолей, а также основные демографические показатели. Структуральный анализ верифицированных на окончательном этапе диагностики опухолей свидетельствует о практически равном соотношении злокачественных и доброкачественных ОГМ (50,4 и 49,6 % соответственно) и преобладании в гистологической структуре менингиом; средний возраст превышал 40 лет (преобладала возрастная категория 41–59 лет). Таким образом, выявленные характеристики соответствуют данным клинико-эпидемиологических исследований в области нейроонкологии последних десятилетий [1, 3, 12] и свидетельствуют о репрезентативности собранного материала. Отличительной особенностью исследования явилось исключение возможного вклада в структуру изучаемых признаков фактора психических нарушений, патогенетически связанных с сопутствующими болезнями нервной системы и соматическими заболеваниями, вызывающими раннее поражение нервной системы, а также экзогенно спровоцированных первичных проявлений либо обострений эндогенных психических расстройств у включённых в выборку больных.

Изученную выборку больных ОГМ характеризовал сложный диагностический маршрут; средняя продолжительность диагностического периода (от возникновения психических нарушений до диагностики новообразования головного мозга) в целом по группе составила (7,4±7,2) месяцев. По особенностям распределения больных в зависимости от признака «продолжительность диагностического периода» сформированы четыре группы: 1-я – длительность периода диагностики до 2 месяцев (n=94; 37,6 %); 2-я – длительность периода диагностики до 6 месяцев (n=57; 22,8 %); 3-я – длительность периода диагностики до 12 месяцев (n=52; 20,8 %); 4-я – длительность периода диагностики более 12 месяцев (n=47; 18,8 %).

В выборке в целом отмечен высокий процент самостоятельного первичного обращения за консультативной и амбулаторной психиатрической и психотерапевтической помощью на начальном этапе клинических проявлений онкологической патологии головного мозга (более 2/3 наблюдений); в дальнейшем, до верификации диагноза, более 78 % пациентов направлялись на консультацию психиатра врачами-интернами.

Психопатология периода начальных проявлений у всех больных была представлена непсихотическим регистром расстройств – невротическими состояниями (преимущественно неврастеническими и ипохондрическими синдромами) и аффективными нарушениями (преимущественно лёгкими и непродолжительными депрессивными состояниями), квалифицированными в рамках расстройств адаптации, а также характеропатиями, в большинстве наблюдений проявлявшимися клиническим радикалом, коррелировавшим с ведущими свойствами преморбида. Анализ психических нарушений начального этапа диагностического периода (от появления психопатологической симптоматики до включения больных в исследование) свидетельствует о существенных различиях в их количестве и квалификационных категориях, обусловленных в значительной степени особенностями симптоматики: психические расстройства на начальных этапах диагностики преимущественно были квалифицированы в рамках таких категорий, как невротические, связанные со стрессом, и соматоформные, а также расстройства настроения; лишь у 1/5 больных изученной выборки выявленные расстройства вошли в рубрику органические, включая симптоматические.

Следует отметить, что на протяжении всего клинико-диагностического периода пограничный тип психических нарушений сохранялся в 219 наблюдениях, однако синдромы и симптомокомплексы во всех случаях претерпевали динамические изменения. Проведённые в структуре данной работы клинико-анамнестическое и социально-психологическое исследования позволили изучить степень влияния ряда психосоциальных факторов на продолжительность и особенности периода инициальных проявлений и дебюта ОГМ. В выборке в целом выявлен высокий удельный вес семейного отягощения онкологическими заболеваниями у ближайших родственников – 101 наблюдение у 39,2 % больных исследованной группы (верифицированные секундарные случаи онкологической патологии головного мозга зарегистрированы в семьях 6,8 % больных всей выборки); фактор семейного отягощения между больными с доброкачественными и злокачественными опухолями распределён равномерно (n=48 и n=50 соответственно).

В результате анализа выявлены статистически значимые различия в величинах признака «продолжительность диагностического периода» «семейное отягощение онкологической патологией»: в целом диагностический период сокращается в группе до 2 месяцев и до 12 месяцев у больных с семейным отягощением, при этом максимально выражено влияние анализируемого признака у пациентов возрастной группы до 30 лет и от 31 до 40 лет. При анализе распространённости обсуждаемого признака у пациентов с доброкачественными ОГМ выявлено достоверное преобладание случаев семейного отягощения онкологической патологией у больных с продолжительностью диагностического периода от 6 до 12 и более 12 месяцев ($p<0,05$); у больных со злокачественной ОГМ установлена обратная корреляционная связь анализируемых показателей: преобладали больные без наследственного отягощения с продолжительностью диагностического периода от 6 до 12 и более 12 месяцев ($p<0,05$).

В исследованной выборке выявлен высокий удельный вес лиц с недостатком социальной поддержки: группа одиноких пациентов, включавшая разведённых, овдовевших и утративших значимых других, составила 71,2 % всей выборки. Фактор недостаточности социальной поддержки более выражен у лиц со злокачественными ОГМ (73,8 %). Сравнительный анализ величины показателя «продолжительность диагностического периода» в зависимости от семейного положения свидетельствует о достоверно значимом ($p<0,05$) увеличении продолжительности диагностического периода у больных с низким уровнем социальной поддержки во всех группах (лишь в группе до 6 месяцев

$p \geq 0{,}05$). Частотный анализ признака «уровень социальной поддержки» выявил преобладание пациентов, состоящих в браке на момент обследования, в возрастных группах 41–50 и 51–60 лет; одиноких – в возрастных группах 31–40 и после 60 лет ($p \leq 0{,}05$).

В связи с высокой распространённостью в изученной выборке больных ОГМ лиц, переживших серьёзные стрессы, в том числе связанные со значимыми другими, нами подробно изучен характер указанного фактора. Перечень психосоциальных стрессов включал стрессы, пережитые больными на протяжении жизни, в том числе те, которые обладают наиболее интенсивным психотравмирующим воздействием (связанные с профессионально-экономическими факторами; связанные с неблагополучием семейной жизни; связанные со смертью, в том числе значимые другие). При анализе учитывались: характер воздействия стрессового фактора (острый/кумулятивный); наличие/отсутствие тяжёлых психосоциальных стрессов в периоде, непосредственно предшествующем появлению психопатологических расстройств; длительность периода от последнего тяжёлого стрессового события до верификации диагноза.

Проведённый корреляционный анализ свидетельствует о неоднозначности влияния фактора «психосоциальные стрессы» на продолжительность диагностического периода: достоверное сокращение его продолжительности ($r > 0{,}3$) выявлено у больных, перенёсших тяжёлые психосоциальные стрессы в периоде, непосредственно предшествующем появлению психопатологических расстройств, в группах с продолжительностью до 2 и после 6 месяцев (при $r = -0{,}38$ и $r = -0{,}41$ соответственно). Влияние кумулятивных стрессов проявилось в сокращении диагностического периода в 3-й группе (более 12 месяцев), $r = -0{,}34$. Различия в длительности диагностического периода при сравнении групп с острым и кумулятивным характером стрессорных воздействий не достоверны. Анализ частоты стрессовых событий свидетельствует о равномерном распределении острых стрессов во всех возрастных группах; кумулятивный характер стрессов максимально выражен в возрастных группах 31–40 и 41–50 лет ($p < 0{,}01$). Выявлена высокая частота психосоциальных стрессов (в том числе обладавших наиболее интенсивным психотравмирующим воздействием) как на протяжении жизни больных изученной выборки, так и в периоде, непосредственно предшествующем появлению психопатологических расстройств. В психоонкологии широко обсуждаются вопросы о специфической онкологической предиспозиции, в частности влияние стрессовых факторов на возникновение и развитие онкологического заболевания [4, 6, 13]. Результаты данной работы свидетельствуют о наличии значимых корреляционных связей между изученными признаками. Вместе с тем в преобладающем большинстве случаев можно говорить только о кумулятивном характере стрессовых факторов (накопление негативных эмоциональных переживаний психотравмирующих событий, имевших место в жизни больного до инициальных либо манифестных проявлений). Результаты факторного анализа свидетельствуют о том, что семейное отягощение онкологической патологией необходимо относить к социально-психологическим предикторам в структуре стрессовых психотравмирующих факторов, влияющих на формирование патопсихологических феноменов психических нарушений при ОГМ.

В результате клинико-анамнестического и социально-психологического исследования изучены степень влияния фактора преморбидных личностных акцентуаций на продолжительность клинико-диагностического периода и особенности инициальных проявлений психопатологической симптоматики. Значимые характерологические особенности, не достигающие клинического уровня расстройств личности, выявлены у 80,0 % больных исследованной выборки. Сравнение величины показателя «продолжительность диагностического периода» в зависимости от признака «преморбидные личностные акцентуации» в анализируемой группе выявило достоверное увеличение его продолжительности во временном промежутке до 2 месяцев и до 1 года (при $r = 0{,}48$ и $r = 0{,}39$). Анализ частоты наблюдений свидетельствует о равномерном распределении больных с преморбидными акцентуациями во всех возрастных группах с незначительным преобладанием в группах 31–40 и 41–50 лет.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном вкладе ряда социально-психологических факторов в «психопатологический» вариант клинической манифестации ОГМ и связанный с ним продолжительный диагностический период. Результаты исследования позволяют говорить о существовании социально-психологических предикторов развития психопатологических расстройств как ранних проявлений новообразований головного мозга.

Список литературы

1. *Розуменко В. Д.* Опухоли головного мозга: современное состояние проблемы / В. Д. Розуменко // Матер. III съезда нейрохирургов Украины. – К., 2003. – С. 66–67.

2. *Айрапетов К. Г.* Новые подходы в диагностике, профилактике и лечении метастатического поражения головного мозга у онкологических больных : автореф. дис. ... докт. мед. наук / К. Г. Айрапетов. – Ростов-на-Дону, 2006. – 32 с.

3. *Сафин С.* Структурный анализ опухолей центральной нервной системы / С. Сафин, В. Ткаченко, А. Файзуллин // Матер. IV съезда нейрохирургов России. – М., 2006. – С. 214.

4. *Незнанов Н. Г.* Медико-психологические аспекты онкологии (анализ проблемы и общие рекомендации) / Н. Г. Незнанов, Дунаевский В. В. // Психические расстройства в общей медицине / под ред. А. Б. Смулевича. – 2009. – № 1. – С. 13–16.

5. *Гнездилов А. В.* Психические изменения у онкологических больных / А. В. Гнездилов // Практ. онкология. – 2001. – № 1 (5). – С. 5–6.

6. *Касимова Н. Л.* Психопатологическая и социально-психологическая характеристика больных со злокачественными новообразованиями / Н. Л. Касимова, Т. В. Жиляева // Психические расстройства в общей медицине / под ред. А. Б. Смулевича. – 2009. – № 1. – С. 16–19.

7. Системный подход к анализу пограничных нервно-психических расстройств в онкологической практике / В. Я. Семке, А. Н. Гузев // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1991. – Т. 2 (5). – С. 47–51.

8. *Смулевич А. Б.* Психические расстройства в онкологии (результаты мультицентровой программы «СИНТЕЗ») / А. Б. Смулевич, А. В. Андрющенко, Д. А. Бескова // Психические расстройства в общей медицине / под ред. А. Б. Смулевича. – 2009. – № 1. – С. 4–11.

9. *Carmella A.* Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment / A. Carmella, P. Poli // Psychooncology, 2001. – Vol. 10. – P. 156–165.

10. *Медяник И. А.* Ранняя диагностика и комбинированное лечение опухолей головного мозга / И. А. Медяник, А. П. Фраерман // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – № 12. – С. 71–74.

11. *Слезкина Л. А.* Клинические особенности опухолей головного мозга / Л. А. Слезкина, Г. А. Евдокимова, Г. М. Лапина // Неврол. вестник. – 2004. – Т. XXXVI, вып. 1–2. – С. 86–89.

12. *Olson J. D.* Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma / J. D. Olson, E. Riedel, L. M. De Angelis // J. Neurol. – 2000. – Vol. 54. – P. 1442–1448.

13. Психоиммунологические эффекты гипносуггестивной психотерапии больных онкологическими заболеваниями (предварительные результаты) / О. В. Бухтояров, В. С. Кожевников, Н. В. Банул [и др.] // Рос. психиатр. журн. – 2007. – № 1. – С. 64–70.

В.В. Огоренко

ВИВЧЕННЯ СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ РАННІХ ПСИХОПАТОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ПЕРВИННИХ ПУХЛИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Досліджено 250 хворих з верифікованим діагнозом первинних пухлин головного мозку, що клінічно маніфестували психічними розладами. Аналіз співвідношень між рядом соціально-психологічних факторів і клінічними проявами пухлин головного мозку свідчить про існування соціально-психологічних предикторів психопатологічного варіанта клінічної маніфестації новоутворень.

Ключові слова: *пухлини головного мозку, непсихотичні психічні розлади, афективні порушення, соціально-психологічні предиктори, преморбідні особистісні акцентуації.*

V.V. Ogorenko

STUDY OF SOCIO-PSYCHOLOGICAL PREDICTORS OF EARLY PSYCHOPATHOLOGICAL DISORDERS IN PRIMARY BRAIN TUMORS

Studied 250 patients with verified diagnosis of primary brain tumors, clinically manifest psychiatric disorders. Analysis of the relations between a number of socio-psychological factors and clinical manifestations of brain tumors suggests the existence of the predictors of psychopathological variants of clinical manifestation of tumors.

Key words: *brain tumors, non-psychotic mental disorders, affective disorders, social and psychological predictors, premorbid personality accentuation.*

Поступила 06.07.11

УДК 616.891.6

Н.М. Лукашевич, В.О. Ольховський*

Харківський інститут Міжрегіональної академії управління персоналом,
Центр здоров'я жінки Дорожньої клінічної лікарні ст. Харків Південної залізниці
****Харківський національний медичний університет***

ПСИХОЛОГІЧНИЙ КОМПОНЕНТ ГЕСТАЦІЙНОЇ ДОМІНАНТИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

За допомогою тестування були виявлені стани скритої депресії у 30 вагітних. Встановлено, що частина обстежених має тривожний і депресивний типи психологічного компонента гестаційної домінанти. Для профілактики і корекції указаних типів психологічного компонента гестаційної домінанти слід застосовувати психологічний інструментарій.

Ключові слова: *скрита депресія, гестаційна домінанта, оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфорійний, тривожний типи психологічного компонента, корекція депресивних станів.*

Існує класичне визначення психотерапії як «системи лікувального впливу на психіку і через психіку на організм хворого». Посилаючись на нього, можна окреслити систему лікувального психологічного впливу на психіку жінки та дитини в антенатальному (гермінальному, ембріональному, фетальному), інтранатальному й постнатальному періодах, а через психіку на організм жінки та дитини [1–3].

Ще донедавна вважали, що розвиток людського зародка тотожний стадіям розвитку тварин. Але вчені довели, що ця думка хибна. Численні дослідження свідчать, що вже одноденний зародок здатний сприймати інформацію й реагувати на неї. Засвоєння інформації відбувається на клітинному рівні. Коли величина зародка людини ще не досягає 2 мм, мозок уже функціонує і керує подальшим розвитком організму зародка. Фіксування емоцій починається з моменту зачаття в клітинах зиготи. Ембріональні клітини мають добру пам'ять про всі події, які дійшли до них [4].

Поняттям, що характеризує тісний емоційний зв'язок між матір'ю і дитиною, який з'являється під час вагітності, є бондинг (від англ. bond – зв'язувати, поєднувати). У цей період жінка не просто виношує дитину, вони є єдиним цілим. При цьому загострюються всі відчуття, інтуїція, а ось інтелектуальна діяльність дещо слабшає. Вагітність для майбутньої мами, яка усвідомлює свій стан, може стати періодом творчого підйому, реалізації нових ідей, можливостей [2, 4, 5].

На сучасному етапі розвитку перинатальної психології велика увага приділяється стосункам між майбутніми батьками. Значною мірою ці стосунки визначаються особливостями психологічного компонента гестаційної домінанти жінки [5, 6]. Психологічний компонент гестаційної домінанти (ПКГД) є сукупністю механізмів психічної саморегуляції, які включаються у жінки з початком вагітності, тим самим змінюючи ставлення вагітної до себе й оточуючих, і спрямовані на збереження гестації і створення умов для розвитку майбутньої дитини [2, 5]. Посилаючись на дослідження [6], вивчаючи анамнестичні дані, проводячи клініко-психологічні дослідження та бесіди з вагітними жінками, вчені виділили п'ять типів ПКГД: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфорійний, тривожний і депресивний [2].

Оптимальний тип ПКГД відзначається у жінок, які відповідально, але без зайвої тривоги ставляться до своєї вагітності. У таких випадках, як правило, відносини в сім'ї гармонійні, вагітність бажана для чоловіка і дружини. Такий тип сприяє формуванню гармонійного типу сімейного виховання дитини.

Гіпогестогнозичний (грец. *hypo* – префікс для позначення слабкого прояву + лат. *gestatio* – вагітність + грец. *gnosis* – знання) *тип* ПКГД нерідко зустрічається у жінок, які не закінчили навчання або захоплені роботою. Такі жінки часто скептично ставляться до курсів допологової підготовки, не поспішають ставати на облік, нерегулярно відвідують лікарів. Після пологів у жінок цієї групи нерідко відзначається гіпогалактія. Материнські почуття часто нерозвинені, спостерігається емоційне відторгнення, гіпопротекція.

Ейфорійний (грец. *eu* – добре + *phero* – переносити) *тип* ПКГД спостерігається у жінок з істеричними рисами особистості. Також він властивий особам, які довго лікували безпліддя. Часто вагітність стає засобом маніпулювання, способом зміни стосунків з чоловіком. При цьому декларується надмірна любов до майбутнього малюка. Ейфорійному типу відповідає розширення сфери батьківських почуттів до дитини, потуральна гіперпротекція. Нерідко спостерігається перенесення конфлікту між батьками у сферу виховання.

Тривожний тип ПКГД характеризується високим рівнем тривоги у вагітних, а це, у свою чергу, впливає на їх соматичний стан. Тривога може бути цілком виправданою і зрозумілою (наявність гострих і/або хронічних захворювань, дисгармонійні відносини в сім'ї, незадовільні матеріально-побутові умови тощо). У деяких випадках вагітна жінка або переоцінює існуючі проблеми, або не може пояснити причину постійної тривоги. У сімейному вихованні найчастіше формується домінуюча гіперпротекція, нерідко відзначається підвищена моральна відповідальність. Виражена виховна невпевненість матері.

Депресивний тип ПКГД проявляється, передусім, різко зниженим фоном настрою у вагітних. У таких жінок часто виникають дисморфоманічні ідеї. У складних випадках з'являються надцінні, а інколи й маревні іпохондричні ідеї, ідеї самознищення, виявляються суїцидальні тенденції. Відхилення в процесі сімейного виховання аналогічні порушенням, які виникають при тривожному типі. Зустрічаються також емоційне неприйняття, жорстоке ставлення. При цьому мати відчуває провину, яка погіршує її стан [6–10].

Метою роботи було визначення за п'ятьма типами психологічних компонентів гестаційної домінанти психологічного стану вагітних жінок, які проходили підготовку до пологів у Центрі здоров'я жінок ДКЛ ст. Харків і проведення психотерапевтичної корекції. Особлива увага приділялася жінкам з депресивним типом.

Матеріал і методи. Під час дослідження вагітних жінок використовувалися наступні діагностичні інструменти.

• Вісбаденський опитувальний лист, форма А – для виявлення суб'єктивних ознак депресії. Серед 86 тестових запитань нами було виділено шість (табл. 1).

• Проективний тест-малюнок, який характеризує загальний настрій вагітної.

• Інтропроективна методика К. І. Міровського, яка допомагає виявити п'ять типів ПКГД і приховану депресію.

• Тест вільного письмового твору (тест Готшалка), що характеризує і визначає, до якого типу належить жінка.

Група, у якій проводилося дослідження, нараховувала 30 вагітних жінок віком від 19 до 37 років: 18 вагітних у віці до 25 років і 12 від 26 до 37 років.

Результати та їх обговорення. Отримані нами результати були оброблені й зведені в табл. 1 та 2.

Як свідчать дані табл. 1, 70 % вагітних жінок (21 із 30) відмітили, що всім тілом відчувають нездужання, зміну настрою; 18 вагітних (60 %) вважають роботу головною

Таблиця 1. Дані виявлення прихованих форм депресії

Запитання	Відповідь	
	так	ні
Чи відчуваєте всім тілом, коли Ви розгнівані або збуджені?	21	9
Чи є робота головною для Вас навіть тоді, коли у Вас виникають проблеми?	18	12
Чи цікавить Вас питання про життя після смерті?	28	2
Чи часто Ви у разі нездужання вживаєте фармакологічні препарати?	5	25
Чи спонукають Вас труднощі відшукувати нові шляхи та рішення?	13	17
Чи нагромаджували Ваші батьки образи один на одний, чи прагнули дійти згоди?	16	14

навіть тоді, коли виникають додаткові труднощі, і лише 12 (40,0 %) відповіли негативно. Життя після смерті цікавить 28 вагітних (93,3 %). Під час нездужання використовують лікарські препарати лише п'ять жінок (16,6 %). Не намагаються відшукати нові шляхи для вирішення труднощів 17 (56,6 %) вагітних жінок, і лише 13 вагітних (43,3 %) відповіли ствердно. Стосунки між своїми батьками позитивно сприймають 16 (53,3 %) вагітних, а негативні відносини та відсутність прагнень до порозуміння відмітили 14 жінок (46,6 %).

Таблиця 2. Результати досліджень за інтропроективною методикою К. І. Міровського

Тип ПКГД	Кількість обстежених	
	абс. ч.	%
Оптимальний	9	30,0
Гіпогестогнозичний	3	10,0
Ейфорійний	2	6,7
Тривожний	7	23,3
Депресивний	9	30,0

Результати проективного малюнкового тесту такі: дерево із пишною кроною зобразили 12 із 30 досліджуваних вагітних (40,0 %). Можна зробити висновок, що ці жінки люблять мистецтво, тонко сприймають власні переживання; дуже часто це екзальтовані особи. Сім вагітних (23,3 %) намалювали ялинку. Це виявляє їх скритність, невпевненість у собі, відчуття глибокої пригніченості, наявність ознак депресії та негараздів у колективі. Дев'ять жінок (30,0 %) зобразили дерева без листя, що дає підставу говорити про приховану форму тривоги і невпевненість у собі. Листяні дерева (клен, березу) намалювали дві вагітні (6,7 %). Можна стверджувати, що ці жінки впевнені в собі, практичні, позитивно налаштовані.

За методикою К. І. Міровського нами було виявлено п'ять типів психологічного компонента гестаційної домінанти (наведені в табл. 2). Прояви ейфорійного, тривожного і депресивного ПКГД були виявлені у 60 % обстежених вагітних.

Після проведення тесту вільного письмового твору серед досліджуваних жінок були отримані наступні результати.

У восьми (26,6 %) з 30 вагітних у заданих творах були тривожні висловлювання. Це можна тлумачити як стан прихованої депресії: «Мені часто сняться зелені, покрашені олійною фарбою панелі лікарень», «Високі перисті хмари навіювали сумні думки», «Я дуже хвилююся за свою майбутню дитину й за те, як пройдуть дні в пологовому будинку», «Я дуже сильно тривожуся та боюся операції кесаревого розтину», «У мене розриваються серце і душа від моєї безпорадності» та ін.

З метою профілактики ейфорійного, тривожного і депресивного типів були застосовані методи психотерапії, сугестії, трасові техніки Синельникова, хромотерапія і музикотерапія, казкотерапія, які дали позитивні результати.

Таким чином, шляхом тестування встановлено, що більша частина обстежених має тривожний і депресивний типи психологічного компонента гестаційної домінанти. З метою профілактичної корекції тривожних і депресивних типів компонента слід використовувати психологічний інструментарій.

Список літератури

1. *Добряков И. В.* Позитивный подход в психотерапии семьи, ожидающей ребенка / И. В. Добряков // I Всемирная конф. по позитивной психотерапии : Тез. докладов. – СПб., 1997. – С. 52.

2. *Добряков И. В.* Типология гестационной доминанты / И. В. Добряков // Ребенок в современном мире : Тез. докладов 3-й Междунар. конф. / ЮНЕСКО, МО России. – СПб., 1996. – С. 21–22.

3. *Карварский Б. Д.* Психотерапия / Б. Д. Карварский. – М. : Медицина, 1985. – 304 с.

4. *Ройз С. А.* Волшебная палочка для родителей / С. А. Ройз. – К. : Ника-Центр, 2005. – С. 9–12.

5. *Чеботарева И. С.* Эмоционально-личностные особенности беременных женщин и динамика их изменений в процессе позитивной психологии : автореф. дис. ... канд. психол. наук / И. С. Чеботарева. – Казань, 2001. – 18 с.

6. *Добряков И. В.* Перинатальная психотерапия: состояние и перспективы / И. В. Добряков // Психология и психотерапия семьи : Матер. междунар. конф. – СПб., 2001. – С. 45–50.

7. *Коновалов С. С.* Единение наших сердец: Диалог с доктором / С. С. Коновалов. – СПб. : Прайм-Еврознак, 2003. – Ч. 3. – С. 160–230.

8. *Лукашевич Н. М.* Досвід виявлення депресивних станів на етапі підготовки вагітних до пологів / Н. М. Лукашевич // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 4. – С. 35–37.

9. *Де Пауло Р.* Понять депрессию: Что мы знаем о депрессии и как с ней бороться / пер. с англ. Ю. Езерского. – М. : Альпина Бизнес Букс, 2004. – С. 15 – 104.

10. *Воронов М. В.* Групповой портрет депрессии / М. В. Воронов, С. О. Гримблат. – К. : Ника-Центр, 2005. – 400 с.

Н.М. Лукашевич, В.А. Ольховский

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ГЕСТАЦИОННОЙ ДОМИНАНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

При помощи тестирования были выявлены состояния скрытой депрессии у 30 беременных. Установлено, что часть обследованных имела тревожный и депрессивный типы психологического компонента гестационной доминанты. Для профилактики и коррекции названных типов психологического компонента гестационной доминанты следует применять психологический инструментарий.

Ключевые слова: *скрытая депрессия, гестационная доминанта, оптимальный, гипогестогнозический, тревожный, эйфористический типы психологического компонента, коррекция депрессивных состояний.*

N.M. Lukashevich, V.O. Olhovskiy

PSYCHOLOGICAL COMPONENT OF GESTATION DOMINANT IN PREGNANT WOMEN

The five types of psychological component of gestation dominant in 30 pregnant women were investigated in the article. The states of latent depression were revealed by testing. The part of examined patients has anxious and depressive type of psychological component of gestation dominant. The psychological tools should be applied for correction and prophylaxis of anxious and depressive types of psychological component of gestation dominant.

Key words: *latent depression, gestation dominant, type of psychological component, correction of depressive states.*

Поступила 08.08.11

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.177-08-037:618.11-008.64-005.1-08

В.А. Пітько, О.І. Ткачов, О.О. Логінова

Харківський національний медичний університет
Український науково-практичний медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології Харківського національного медичного університету

ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТОК З СИНДРОМОМ СЛАБКОЇ ВІДПОВІДІ ЯЄЧНИКІВ

Розроблено «модифікований» протокол лікування пацієнток з синдромом слабкої відповіді яєчників в програмах запліднення і*n vitro* у жінок з безпліддям. Однією із складових протоколу є призначення пацієнткам комплексу препаратів, які впливають як на реологічні властивості крові, так і на судинний тонус. Препарати поліпшують реологію крові з одночасною вазодилатацією судин, що живлять яєчники. Встановлено, що компоненти «модифікованого» протоколу позитивно впливають на показники гемостазу і судинний тонус яєчників, що проявляється покращенням відповіді яєчників на контрольовану стимуляцію.

Ключові слова: *«модифікований» протокол, контрольована стимуляція яєчників, запліднення in vitro, синдром слабкої відповіді яєчників.*

В практиці клінік допоміжних репродуктивних технологій фахівці зустрічаються з особливим станом яєчникової тканини, який проявляється патологічною відповіддю фолікулярного апарату яєчників на введення фармакологічних препаратів, стимулюючих фолікулогенез, – фолітропінів. За даними медичної статистики в галузі репродуктивної медицини, синдром слабкої відповіді яєчників спостерігається в 9–24 % випадків [1, 2]. При цьому кількість фолікулів, які розвиваються у відповідь на проведення протоколів контрольованої стимуляції яєчників, не перевищує 5. На сьогоднішній день немає чіткої концепції як діагностики даного патологічного стану, так і його лікування. Майже кожна клініка репродуктивної медицини має свої підходи до ведення пацієнток з синдромом слабкої відповіді яєчників, що призвело до виникнення великої кількості так званих «модифікованих» протоколів лікування, які базуються на існуючих загальноприйнятих протоколах, затверджених ВООЗ, але доповнені введенням в терапію тих або інших препаратів та схемами їх використання [2–7].

Метою даного дослідження було визначити показники системи гемостазу до початку проведення «модифікованого» протоколу і те, як змінилися ці показники після проведеної предпротокольної терапії, тобто до проведення протоколу контрольованої стимуляції яєчників.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням знаходилося 36 пацієнток (дослідна група), у яких синдром слабкої відповіді яєчників був встановлений до проведення протоколу контрольованої стимуляції яєчників. Діагноз встановлювали на підставі гормональних, ультразвукових та, головне, доплерометричних методів дослідження [1]. Вік пацієнток складав (37,2±2,2) року. До складу предпротокольної терапії увійшли наступні препарати: нітрогранулонг 2,9 мг, який жінки використовували інтравагінально, + препарат, що містить діючу речовину силденафіл по 25 мг *per os* і пентоксифілин, який вводився внутрішньовенно по 100 мг на 400 мл розчину Рингера.

В контрольну групу увійшли 35 пацієнток, в програмах запліднення *in vitro* яких раніше була зафіксована нормальна відповідь фолікулярного апарату яєчників на протоколи контрольованої стимуляції яєчників. Вік цих пацієнток складав (30,6±1,9) року.

Визначення параметрів системи гемостазу, таких як показники коагулограми та згортаючої системи крові, проводилось на початку обстеження пацієнток в обох групах, далі в контрольній групі на 2-й – 3-й день того циклу, коли було заплановано проведення контрольованої стимуляції яєчників, а в дослідній групі на 2-й – 3-й день циклу після проведеної підготовчої предпротокольної терапії як частини «модифікованого» протоколу. Досліджувалися наступні параметри: протромбіновий індекс, час рекальцифікації, фібринолітична активність, час згортання крові за Лі-Уайтом, ретракція кров'яного зсідка, активований тромбопластиновий час.

Результати та їх обговорення. Дослідження показало, що в усіх пацієнток дослідної групи значення показників системи гемостазу були вищими, ніж у пацієнток контрольної групи, на початок дослідження. Показники гемостазу в контрольній групі залишилися незмінними і до початку проведення протоколу контрольованої стимуляції яєчників. Після проведення предпротокольної терапії у 32 (88,9 %) пацієнток дослідної групи показники системи гемостазу знизилися та досягли рівня відповідних показників контрольної групи, і, як результат цього, усіх цих жінок (32 пацієнтки) було взято до протоколу контрольованої стимуляції яєчників. Наприкінці проведення «модифікованого» протоколу кількість преовуляторних фолікулів становила 6,55±0,6, що розглядалося як позитивний результат впровадженого протоколу лікування синдрому слабкої відповіді яєчників. Кількість ембріонів на 3-тю добу культивування становила 5,1±0,2, а ембріонів гарної якості на 5-ту добу – 4,6±0,2, які можна було б перенести в порожнину матки (провести повноцінний ембріотрансфер). Лише у 4 (11,1 %) жінок в дослідній групі показники гемостазу були майже незмінними та за результатами проведеного допплерометричного дослідження була встановлена безперспективність введення цих пацієнток до протоколу контрольованої стимуляції яєчників (вкрай низька ймовірність відповіді фолікулярного апарату яєчників на введення фолітропінів). Ці жінки стали потенційними кандидатами на програму донації ооцитів (донорські ооцити і їх використання в програмах запліднення *in vitro*). Результати проведеного обстеження наведені в таблиці.

Результати свідчать, що проведена предпротокольна терапія суттєво впливає на показники гемостазу у пацієнток з синдромом слабкої відповіді яєчників. Якщо до початку лікування спостерігалися показники гемостазу, які вказували на стан гіперкоагуляції крові, а відповідно до цього сповільнювалися реологічні властивості крові, то наприкінці лікування показники гемостазу вже наближалися до показників, що були отримані при дослідженні пацієнток з нормальною відповіддю яєчників на стимуляцію. Як результат покращення показників гемостазу у пацієнток з синдромом слабкої відповіді яєчників, спостерігалась більш адекватна відповідь фолікулярного апарату яєчників на проведення стимуляції. У таких пацієнток було отримано достатню для

Показники системи гемостазу пацієнток

Показник	Контрольна група		Дослідна група	
	на початку дослідження	на початку протоколів КСЯ	на початку дослідження	на початку протоколів КСЯ
Протромбіновий індекс, %	102,0±3,2	103,0±2,9	120,0±3,0*	96,0±3,0#
Час рекальцифікації, с	96,0±6,5	97,0±6,0	139,0±4,0*	117,0±3,0#
Фібринолітична активність, хв	199,0±11,0	198,0±10,0	288,0±11,0*	221,0±10,0#
Час згортання за Лі-Уайтом, хв	5,3±1,2	5,2±1,0	2,6±0,5*	5,1±0,2
Ретракція кров'яного зсідка, %	53,0±4,5	54,0±4,0	64,0±8,0*	58,0±5,0
АЧТП, с	35,0±2	36,0±2,0	47,0±4,0*	37,0±2,0

Примітки: 1. КСЯ – контрольна стимуляція яєчників; АЧТП – активований тробмопластиновий час.
2. р>0,05 в порівнянні з показниками пацієнток контрольної групи * на початок дослідження; # на початок протоколів лікування.

повноцінного ембріотрансферу кількість преовуляторних фолікулів, а в подальшому і ембріонів.

Висновки

1. При дослідженні системи гемостазу у пацієнток з синдромом слабкої відповіді яєчників було встановлено, що показники системи гемостазу були за межами фізіологічної норми, що приводило до гемоконцентрації і, як наслідок цього, до уповільнення кровообігу в яєчниковій тканині, що, у свою чергу, погіршувало живлення фолікулів.

2. Використання в якості предпротокольної терапії препаратів, що покращують реологічні властивості крові та визивають вазодилатацію, веде до покращення відповіді яєчників у пацієнток з синдромом слабкої відповіді яєчників і дає можливість завагітніти.

Список літератури

1. Трансвагінальна допплерографія при ендокринній безплідності / Р. Я. Абдуллаєв, В. В. Грабар, О. В. Грищенко, В. Д. Деджо. – Харків : Нове слово, 2008. – 64 с.

2. *Маслій Ю. Б.* Етіопатогенетичні чинники синдрому слабкої відповіді яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій / Ю. Б. Маслій, Г. Б. Лівшиць, І. О. Судома // Здоровье женщины. – 2006. – № 4 (28). – С. 152–157.

3. *Маслій Ю. В.* Порівняльна характеристика ефективності короткого протоколу з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізинг-гормонів та довгого лютеїнового протоколу з агоністами гонадотропін-рилізинг-гормонів в циклах екстракорпорального запліднення у пацієнток із слабкою відповіддю / Ю. В. Маслій, І. О. Судома // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26), Ч. І. – С. 151–154.

4. *Маслій Ю. В.* Запліднення in vitro у природних циклах як альтернативна лікувальна тактика у пацієнтів із синдромом слабкої відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами / Ю. В. Маслій, І. О. Судома // Здоровье женщины. – 2007. – №2 (30). – С. 178–183.

5. *Судома І. О.* Синдром слабкої відповіді яєчників у циклах екстракорпорального запліднення у пацієнток із аденоміозом / І. О. Судома // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 2. – С. 98–100.

6. *Милютина М. А.* Экстракорпоральное оплодотворение у пациенток со сниженным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции / М. А. Милютина // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 26–28.

7. *Chong A.* Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin / A. Chong, R. Rafael, C. Forte // Fertil. Steril. – 1986. – Vol. 46. – P. 599–603.

В.А. Питько, А.И. Ткачёв, О.А. Логинова

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ ПУТЁМ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ СЛАБОГО ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ

Разработан «модифицированный» протокол лечения пациенток с синдромом слабого ответа яичников в программах оплодотворения *in vitro* у женщин с бесплодием. Одной из составляющих протокола является назначение пациенткам комплекса препаратов, которые влияют как на реологические свойства крови, так и на сосудистый тонус. Препараты улучшают реологию крови с одновременной вазодилатацией сосудов, которые питают яичники. Установлено, что компоненты «модифицированного» протокола позитивно влияют на показатели гемостаза и тонус сосудов яичников, что проявляется улучшением ответа яичников на контролированную стимуляцию.

Ключевые слова: *«модифицированный» протокол, контролированная стимуляция яичников, оплодотворение in vitro, синдром слабого ответа яичников.*

V.A. Pitko, A.I. Tkachov, O.A. Loginova

TREATMENT OF INFERTILITY BY CORRECTION OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH SYNDROME OF WEAK OVARIAN RESPONSE

«Modified» treatment protocol of patients with syndrome of weak ovarian response in the *in vitro* fertilization program (extracorporeal fertilization) in women with infertility was developed. Prescribing of a complex of drugs to the patients that affect both to rheological properties of blood and the vascular tone is one of the aspects of «modified» treatment protocol. Action of drugs leads improvement of blood rheology with simultaneous vasodilatation of vessels which nourish the ovaries. The components of «modified» treatment protocol are proved to affect on hemostasis and the tonus of vessels of the ovaries positively that appears to improve ovarian response to controlled stimulation.

Key words: *«modified» treatment protocol, controlled ovarian stimulation, in vitro fertilization, syndrome of weak ovarian response.*

Поступила 28.09.11

УДК 618.173-085.35:612.017.1

И.Н. Щербина

Харьковский национальный медицинский университет

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА ГОРМОНАЛЬНЫМИ И КОМПЛЕКСНЫМИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Изучали влияние гормональных и комплексных гомеопатических препаратов на течение нейровегетативных и психоэмоциональных перименопаузальных нарушений. Гормональные препараты быстрее купируют клиническую симптоматику. Гомеопатические препараты преимущественно действуют на психоэмоциональную сферу, не вызывают побочных эффектов и не имеют противопоказаний.

Ключевые слова: *нейровегетативные и психоэмоциональные перименопаузальные нарушения, гормональные препараты, гомеопатические препараты.*

С течением времени повышенный интерес к изучению патогенеза и результатов терапии климактерического синдрома не утрачивает своей актуальности. Это связано прежде всего с медико-социальными проблемами, возникающими у женщин в возрасте старше 45 лет, и с огромной популяцией женщин этого возраста, которые, по данным ВООЗ, к 2015 г. составят 46 % [1]. Остро возникшие проявления климактерического синдрома могут самостоятельно исчезнуть в течение первого года с момента возникновения только у 18 % женщин, у 82 % климактерический период составляет до 5 лет и более, при этом в 51 % случаев отмечается тяжёлое течение заболевания [2]. Для лечения климактерического синдрома в настоящее время широко применяется заместительная гормональная терапия, однако её не всегда можно использовать из-за возможных побочных реакций, наличия противопоказаний, необходимого спектра исследований, дороговизны препаратов. В связи с этим изучаются и внедряются альтернативные методы лечения, в частности с помощью гомеопатических препаратов.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния гормональных (фемостон) и комплексных гомеопатических (климактоплан) препаратов на течение нейровегетативных и психоэмоциональных перименопаузальных нарушений.

Фемостон 1/5; 1/10 (1 мг 17β-эстрадиол, 5 мг дидрогестерон; 1 мг 17β-эстрадиол, 10 мг дидрогестерон) – монофазный комбинированный эстроген-гестагенный препарат, принимаемый женщинами в пременопаузе в циклическом режиме, в менопаузе – в непрерывном режиме. Каждая таблетка содержит 1 мг эстрадиола в микроионизированной форме и 5 или 10 мг дидрогестерона, прогестерона, формула которого наиболее приближена к натуральному прогестерону.

Климактоплан – комплексный гомеопатический препарат, в состав которого входят Cimicifuga D3, Sepia D2, Lachesis D5, Ignatia D3, Sanguinaria D2. Принимается ежедневно по 1–2 таблетки 3 раза в день.

С применением метода рандомизации были обследованы 68 женщин с преобладанием нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений в перименопаузе. Средний возраст пациенток составил (50,0± 4,3) лет. Все женщины были разделены на три клинические группы по степени тяжести нарушений: больные с лёгким течением – 16 (23,5 %), со среднетяжёлым течением – 37 (54,4 %), больные с тяжёлым течением – 15 (22,1 %). Пациентки были также разделены на две группы в зависимости от получаемой терапии: 1-ю составили 34 (50,0 %) женщины, которым была назначена заместительная гормональная терапия фемостоном; 2-ю – 34 (50,0 %) женщины, получавшие гомеопатическое лечение – климактоплан. В исследование не включали пациенток, имевших в анамнезе злокачественные новообразования любой локализации, тромбоэмболические нарушения, заболевания печени и жёлчных путей в стадии декомпенсации, почек, сердечно-сосудистой, кровеносной систем, нарушения жирового обмена III–IV степени, маточные кровотечения неуточнённого генеза [3].

В детском возрасте 65 (96,6 %) исследуемых перенесли различные инфекционные заболевания. В пубертатном периоде 7 (10,3 %) больных имели вирусный гепатит А, 13 (19,1 %) – тонзиллит, гайморит или синусит, у 10 (14,7 %) наблюдались отклонения в становлении менструальной функции. В репродуктивном возрасте у 9 (13,2 %) пациенток имелась дисфункция яичников, 7 (10,3 %) наблюдались по поводу нейроциркуляторной дистонии и 12 (17,6 %) – по поводу различных хронических заболеваний. Климактерический синдром у 18 (26,5 %) больных осложнился гипертонической болезнью. У 15 (22,1 %) выявлено нарушение функции щитовидной железы, у 33 (48,5 %) – дисгормональные изменения молочных желез. У 15 (22,1 %) пациенток была обнаружена клиническая кардиомиопатия. Нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома отмечали 6 (8,8 %) пациенток, гиперменструального синдрома – 22 (32,4 %), альгодисменореей страдало 8 (11,8 %) женщин.

Внезапное прекращение менструаций отмечалось у 33 (64,7 %) пациенток, у 18 (35,3 %) менструации прекратились постепенно. На момент обследования 51 (75,0 %) пациентка находилась в менопаузе, из них менопауза до двух лет была у 29 (56,9 %), два года и более – у 22 (43,1 %). Семнадцать (25,0 %) пациенток менструировали. Средний возраст наступления менопаузы составил (49,4±4,1) лет.

Начало появления нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов в 80,5 % случаев отмечалось спустя 1–6 месяцев после изменения характера менструальной функции. До назначения терапии в течение всего периода наблюдения пациентки подвергались детальному обследованию: определялись артериальное давление (АД) и частота пульса, проводились гинекологическое обследование, клинический и биохимический анализ крови, определение гормонального профиля (содержание ФСГ, ЛГ, эстрадиола), электроэнцефалография, реовазография, маммография. При необходимости проводились консультации терапевта, эндокринолога, психиатра. Вегетативную дистонию оценивали по опроснику Вейса, уровень психоэмоциональной дисфункции – по шкале тревожности Спилбергера–Ханина.

Во время исследования 13 пациенток прекратили приём препаратов по различным причинам: 5 из них в связи с возникшими побочными реакциями на фоне приёма фемостона (значительное повышение артериального давления – 2, прибавка массы тела на 6 кг за 5 месяцев лечения – 1, боли в правом подреберье – 2); у 8 человек отсутствовал эффект от проводимой терапии климактопланом в течение 1 месяца.

Клинический статус оценивали в динамике через 1, 6 и 12 месяцев после окончания курса лечения. Эффективность терапии оценивали по данным гормональных показателей через 6 месяцев после окончания курса лечения. Полученные результаты статистически обработали.

Динамика выраженности нейровегетативных и психоэмоциональных симптомокомплексов в зависимости от используемого препарата представлена следующим образом: выраженность симптомов уменьшилась примерно одинаково в обеих группах к 6 месяцам лечения, при этом стойкий клинический эффект в 1-й группе наблюдался к 3-й – 4-й неделе терапии, во 2-й группе – к 5-му – 6-му месяцу.

Так, у 21 (61,8 %) пациентки 1-й группы (гормональная терапия) заметно уменьшились приливы жара, потливость, стабилизировались цифры АД, улучшились сон, настроение, повысилась работоспособность. Среди пациенток 2-й группы (гомеопатическое лечение) положительный клинический эффект отмечался у 11 (17,2 %), $p<0,05$.

Семь (87,5 %) пациенток с лёгким течением нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, получавших заместительную гормонотерапию через 1 месяц после лечения, считали себя практически здоровыми, а из группы больных с лёгким течением, леченных традиционно, практически здоровыми считали себя 4 (50,0 %) человека. Отмечалось полное исчезновение жалоб на приливы, повышенную потливость в дневное, ночное время, головную боль, раздражительность.

Среди пациенток со средней степенью тяжести, получавших заместительную гормонотерапию, через 1 месяц после окончания лечения 10 (55,6 %) считали себя здоровыми, состояние 8 (44,4 %) пациенток соответствовало лёгкой степени тяжести. В группе больных, леченных гомеопатическими препаратами, здоровыми считали себя 6 (31,6 %), 5 (26,3 %) оставались в группе со среднетяжёлым течением. Состояние 8 (42,1 %) пациенток соответствовало лёгкой степени. Пациентки реже отмечали внезапные приступы сердцебиения, приливы, указывали на восстановление либидо и физической активности.

Из группы пациенток с тяжёлым течением после заместительной гормональной терапии 2 (25,0 %) перешли в группу со среднетяжёлым течением, 5 (62,5 %) – в группу с лёгким течением синдрома, одна (12,5 %) пациентка считала себя практически здоровой. Вегетативные изменения были представлены признаками недостаточности вегетативного обеспечения и умеренной личностной тревожности, что соответствовало лёгкой и средней степени тяжести нарушений у 5 (62,5 %) больных.

ЭЭГ показала улучшение фоновой ритмики, уменьшение межполушарной асимметрии, исчезновение пароксизмальной активности. Гемодинамические сдвиги определены как изменения типа реоэнцефалографической кривой (регистрация дистонического типа вместо гипертонического), восстановление пульсового кровенаполнения и тенденция к улучшению венозного оттока.

В группе больных с тяжёлым течением, находившихся на гомеопатическом лечении, 2 (28,6 %) не отмечали улучшения состояния, 3 (42,9 %) перешли в группу со среднетяжёлым течением, 2 (28,6 %) – в группу с лёгким течением.

Через 6 месяцев после заместительной гормональной терапии по данным вегетативного статуса при использовании опросников отмечалось отсутствие признаков вегетативной дистонии и низкий уровень тревожности. Изменений биоэлектрической активности головного мозга зарегистрировано не было. Данные РЭГ свидетельствовали о восстановлении эластичности сосудистой стенки и нормализации венозного оттока из полости черепа.

Через 6 месяцев после заместительной гормональной терапии полученный положительный клинический эффект оставался стабильным и состояние наблюдаемых больных не ухудшалось. В группе больных, получавших гомеопатическое лечение, 12 (35,3 %) отмечали возобновление клинической симптоматики, появление патологической вегетативной реактивности, нарастание психоэмоциональной тревожности.

Спустя 12 месяцев после окончания гормональной терапии у 7 (20,6 %) пациенток наблюдалось возобновление клинической симптоматики. По балльной шкале оценки степени тяжести нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений состояние больных соответствовало лёгкой степени тяжести. После гомеопатического лечения рецидивы клинической симптоматики отмечались у 13 (38,2 %) пациенток, состояние 6 из них соответствовало лёгкой степени, 7 – средней тяжести.

До начала лечения уровни ФСГ и ЛГ в 1-й группе составили (30,7±3,2) и (23,3±2,6) МЕ/л, во 2-й – (34,2±3,9) и (30,5±3,3) МЕ/л. Дальнейшие исследования гормонального статуса показали, что максимальное снижение уровня гонадотропных гормонов отмечалось к 6 месяцам лечения. На фоне гормональной терапии содержание ФСГ и ЛГ снизилось на 81 и 72 %, при использовании гомеопатической терапии – на 28 и 33 % соответственно. Из-за значительных индивидуальных колебаний уровней эстрадиола различия данных показателей до и после лечения не были достоверными.

Механизмы действия гомеопатических средств некоторые исследователи связывают с влиянием на высшие нервные центры. При этом гомеопатические дозы являются слабыми раздражителями и сигналы, вызываемые ими, беспрепятственно проходят в нервные центры, не угнетая их и не подавляя защитных сил организма. Под их воздействием происходит трансформация патологической доминанты и восстановление адекватной работы регулирующих структур [3]. Значительное снижение выраженности симптомов перименопаузального синдрома на фоне комплексных гомеопатических препаратов, хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов согласуются с известными данными [4, 5].

Таким образом, оба вида терапии одинаково эффективно воздействуют на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы перименопаузального синдрома. Гормональные препараты быстрее купируют клиническую симптоматику, эффективнее воздействуют на метаболические нарушения. Гомеопатические препараты преимущественно действуют на психоэмоциональную сферу, не вызывают побочных эффектов и не имеют противопоказаний.

Список литературы

1. *Акунц К. Б.* Менопауза / К. Б. Акунц. – М. : Триада–Х, 2004. – 78 с.
2. Руководство по климактерию: Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств / под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. – М. : Мед. информ. агентство, 2001. – 685 с.
3. *Вавилова Н. М.* Гомеопатическая фармакодинамика: Ч. I. / Н. М. Вавилова. – М. : Эверест, 1994. – 508 с.
4. *Агеева Т. К.* Современная гомеопатическая пропедевтика / Т. К. Агеева, С. Л. Агеев. – М. : Мед. информ. агентство, 1997. – 95 с.
5. *Гранжорж Д.* Точная гомеопатия: Дух лекарства / пер. с франц. / Д. Гранжорж. – СПб. : Изд-во С.-Пб ГУ, 1992. – С. 18–25.

І.М. Щербіна

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМУ ГОРМОНАЛЬНИМИ І КОМПЛЕКСНИМИ ГОМЕОПАТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Вивчали вплив гормональних і комплексних гомеопатичних препаратів на перебіг нейровегетативних і психоемоційних перименопаузальних порушень. Гормональні препарати швидше купують клінічну симптоматику. Гомеопатичні препарати впливають переважно на психоемоційну сферу, не викликають побічних ефектів і не мають протипоказань.

Ключові слова: *нейровегетативні і психоемоційні перименопаузальні порушення, гормональні препарати, гомеопатичні препарати.*

I.N. Sherbina

COMPARATIVE DESCRIPTION OF EFFICIENCY OF MEDICAL TREATMENT OF PERIMENOPAUZAL SYNDROME BY HORMONAL AND COMPLEX HOMEOPATHIC PREPARATIONS

The influence of hormonal and complex homeopathic preparations on the flow of neyrovegetative and psyhoemotional perimenopauzal violations is conducted. Hormonal preparations quick kupired clinical simptoms. Homeopathic preparations render primary action on a psyhoemotional sphere do not cause side effects and not have contraindications.

Key words: *neyrovegetative and psihoemotsional perimenopauzal violations, hormonal preparations and homeopathic preparations.*

Поступила 30.05.11

УДК 618.43-07

Г.В. Мальцев, Л.А. Вигівська, Є.В. Благовещенський
Харківський національний медичний університет

МЕТОДИ ОЦІНКИ СТАНУ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ПЛОДА

Проведена оцінка стану внутрішньоутробного плода. Використання допплерометричного методу дає можливість своєчасно діагностувати дистрес плода, виробити раціональну тактику ведення вагітності та розродження.

Ключові слова: *дистрес плода, допплерометрія, біофізичний профіль плода.*

Стабільність гемодинамічних процесів у єдиній функціональній системі мати-плацента-плід є основною умовою, що забезпечує нормальний перебіг вагітності [1, 2]. Внаслідок дисбалансу однієї з ланок виникають зміни з боку стану плода. Порушення матково-плацентарного і плодового кровотоків відіграють основну роль в розвитку дистресу плода. Відповідно до клінічних протоколів з акушерської допомоги під терміном «дистрес плода» мають на увазі усі порушення його функціонального стану [3].

Використання сучасних методів діагностики сприяє допологовому виявленню груп новонароджених, що страждають внутрішньоутробно та потребують ретельного спостереження, лікування.

Метою даної роботи було оцінити стан внутрішньоутробного плода для своєчасного виявлення його функціональних порушень.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 160 вагітних жінок у терміні гестації 38–42 тижні, віком від 20 до 40 років. Усі пацієнтки були розподілені на дві клінічні групи: I (контрольна) – 60 жінок з нормальним перебігом вагітності, II (основна) – 100 жінок, у яких був діагностований дистрес плода. Обстеження вагітних проводилося відповідно до клінічних протоколів з акушерської допомоги [3]: визначалися частота серцевих скорочень (ЧСС), біофізичний профіль плода (БПП) за методикою F.A. Manning et al. – оцінювалася сума балів окремих біофізичних параметрів плода (дихальні рухи, тонус, кількість амніотичної рідини, рухова активність, реактивність серцевої діяльності на нестресовий тест) [1, 3, 4], проводилось допплерометричне дослідження швидкості кровотоку в артерії пуповини, що відображає стан мікроциркуляції в плодовій частині плаценти, судинний опір якої відіграє основну роль у фетоплацентарній гемодинаміці [1, 3, 5]. Ультразвукове і допплерометричне дослідження стану фетоплацентарного комплексу проводилося в імпульсному режимі при допомозі УЗ-сканера Medison 6000CMT (Південна Корея) з використанням датчика 3–7 МГц, частотним фільтром 100 Гц та об'ємом 2 мм. Оцінка кровотоку в артерії пуповини проводилася з визначенням пульсаційного індексу (ПІ), індексу резистентності (ІР), систоло-діастолічного співвідношення (СДС), систолічної ($V_с$), діастолічної ($V_д$) та середньої швидкості ($V_{ср}$) кровотоку [5, 6].

Результати обстежень проаналізовані та опрацьовані методами непараметричної статистики [7].

Результати та їх обговорення. У вагітних I групи при аускультації серцевої діяльності ЧСС плода знаходилася в фізіологічних межах – (140±20) уд/хв, БПП – (8,5±1,5) бала, що відповідало задовільному стану; при проведенні дослідження кровотоку на допплерограмі в артерії пуповини відзначався високий діастолічний компонент по відношенню до ізолінії, співвідношення амплітуди систоли до діастоли становило не більше трьох (таблиця).

У вагітних II групи виявлений патологічний кровотік в артерії пуповини. Так, у 80 жінок спостерігався уповільнений кровотік (таблиця, рис. 1) – зниження діастолічного компонента, співвідношення амплітуди систоли до діастоли становило більше трьох. У 20 жінок був виявлений термінальний кровотік, що свідчило про високу вірогідність антенатальної загибелі плода. У 14

Довірчі інтервали допплерометричних показників в артерії пуповини у пацієнток досліджуваних клінічних груп

Показник	I група, нормальний кровотік	II група, з патологічними типами кровотоку		
		сповільненим	нульовим	реверсним
$V_{с}$, мм/с	302,12±48,02	205,90±48,02	153,88±48,02	109,80±48,02
$V_{д}$, мм/с	126,64±24,97	76,70±24,97	34,75±24,97	8,80±24,97
$V_{ср}$, мм/с	254,54±45,67	163,20±45,67	93,85±45,67	12,50±45,67
IP	0,51±0,01	0,72±0,19	0,99±0,19	1,09±0,19 0,51 і нижче
ПІ	0,86±0,13	1,09±0,09	1,77±0,59	2,95±0,59 0,70 і нижче
СДС	2,60±0,45	5,75±2,70	8,45±4,65	14,50±2,65

Примітка. р<0,05.

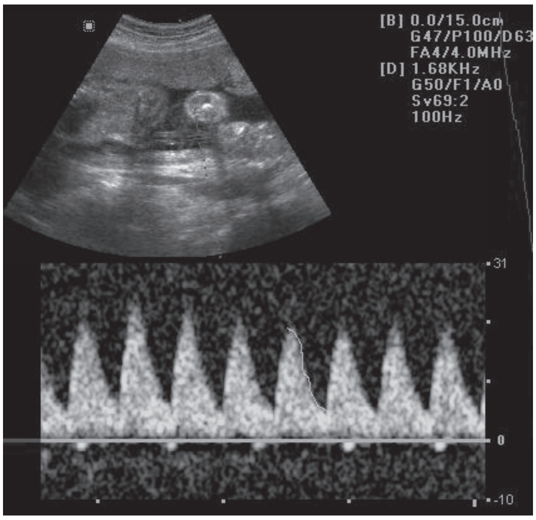


Рис. 1. Пацієнтка К., термін гестації 39 тижнів. Допплерометричне дослідження кровотоку в артерії пуповини (сповільнений тип патологічного кровотоку)

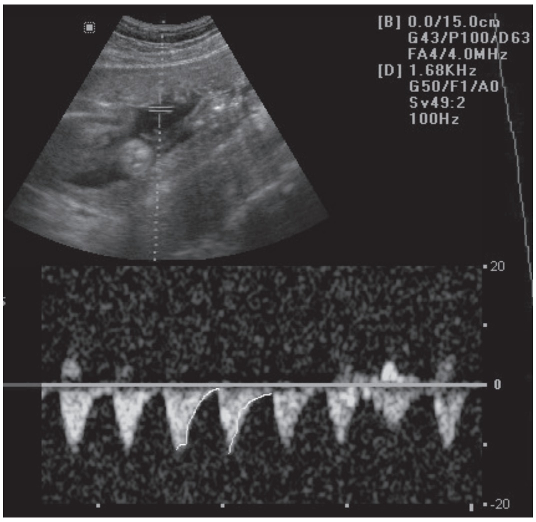


Рис. 2. Пацієнтка В., термін гестації 40 тижнів. Допплерометричне дослідження кровотоку в артерії пуповини (нульовий тип термінального кровотоку)

(14 %) із них відмічався нульовий кровотік (рис. 2) – на допплерограмі була відсутня фаза діастоли, у 6 (6 %) – негативний, реверсний кровотік, діастолічний компонент був нижче ізолінії.

У вагітних із сповільненим кровотоком ЧСС плода знаходилася в межах фізіологічної норми, БПП складав (8,5±1,5) бала. Всі вагітні перебували під спостереженням в умовах пологового стаціонара. Пологи відбулися природним шляхом під кардіомоніторним контролем за станом плода. Стан новонароджених за шкалою Апгар на 1-й хвилині становив (8,5±0,5) бала, на 5-й – (9,5±0,5) бала.

У 16 жінок з термінальним кровотоком був виявлений сумнівний тест – (5,5±0,5) балів при оцінці БПП, у 1 (4 %), з реверсним кровотоком – патологічна оцінка БПП (4 бали). У всіх вагітних відмічалося зниження ЧСС плода до (100±10) уд/хв. У пацієнток з термінальним кровотоком був діагностований дистрес плода, у зв'язку з чим вони були екстрено розроджені шляхом кесаревого розтину. Стан новонароджених за шкалою Апгар на 1-й хвилині становив (6,5±0,5) бала, на 5-й – (7,5±0,5) бала. Усі діти у задовільному стані були виписані додому на 5-ту добу після оперативного розродження.

Висновки

Результати проведених досліджень свідчать про достовірну ефективність застосування допплерометричного дослідження в акушерській практиці. Оцінка кровотоку в артерії пуповини дає можливість швидко виявити порушення функціонального стану плода. Виникнення термінального кровотоку в артерії пуповини свідчить про надзвичайний ступінь страждання плода та потребує екстреного розродження.

Допплерометричне дослідження в акушерській практиці має високу діагностичну цінність, дозволяє своєчасно оцінити стан внутрішньоутробного плода та розробити раціональну тактику ведення вагітності та пологів, прогнозувати перинатальні наслідки.

Список літератури

1. *Воскресенский С. Л.* Оценка состояния плода. Кардиотокография, допплерометрия, биофизический профиль / С. Л. Воскресенский. – Минск : Книжный дом, 2004. – 303 с.
2. *Танько О. П.* Допплерография как метод прогнозирования течения преэклампсии в третьем триместре беременности / О. П. Танько, С. И. Гайворонская, Л. А. Выговская // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2005. – Т. 141. – С. 183–184.
3. Клінічний протокол з акушерської допомоги. «Дистрес плода при вагітності та під час пологів». Наказ МОЗ України від 27.12 2006 № 900. – К., 2006. – 6 с.
4. The biophysical profile / H. J. Finberg, A. B. Kurtz, R. L. Johonson, R. J. Wapner // Ultrasound Med. – 1990. – № 5. – P. 583–591.
5. *Медведев М. В.* Допплерометрия в акушерской практике / М. В. Медведев // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1992. – № 1. – С. 101–109.
6. *Сидорова И. С.* Фетоплацентарная недостаточность / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М. : Знание, 2000. – 127 с.
7. *Боровиков В. П.* STATISTSCA: Искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 214 с.

Г.В. Мальцев, Л.А. Выговская, Е.В. Благовещенский

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЛОДА

Проведена оценка состояния внутриутробного плода. Использование допплерометрического исследования даёт возможность своевременно диагностировать дистресс плода, выработать рациональную тактику ведения беременности и родоразрешения.

Ключевые слова: *дистресс плода, допплерометрия, биофизический профиль плода.*

G.V. Malcev, L.A. Vigovskaya, E.V. Blagoveschenskiy

METHODS OF FETUS STATE ASSESSMENT

The authors carried out fetus state assessment. Dopplerometric investigation give a possibility to diagnose fetal distress early, to create efficient management of prenatal care and delivery.

Key words: *fetal distress, dopplerometry, biophysical profile.*

Поступила 14.07.11

ХІРУРГІЯ

616.383-005.4]:616.136.46/5-005-036.11

В.Г. Грома

Харківський національний медичний університет

МІСЦЕ І РОЛЬ НЕОКЛЮЗИВНОЇ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ В СТРУКТУРІ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ КРОВОТОКУ В БАСЕЙНАХ БРИЖОВИХ СУДИН

Вивчені частота розвитку, етіологічні фактори та передумови виникнення неоклюзивних порушень кровотоку в басейнах брижових судин, визначено їх місце і роль в патогенезі та перебігу гострої мезентеріальної ішемії. Проаналізовані та обґрунтовані умови застосування сучасних методів діагностики і лікування даної категорії хворих.

Ключові слова: *неоклюзивна мезентеріальна ішемія, етіопатогенез, діагностика і лікування.*

Неоклюзивна мезентеріальна ішемія в останні роки все частіше розглядається як першопричинний фактор розвитку інфаркту кишечника без оклюзії брижових судин. Дійсна її частота не визначена, оскільки процес часто має мимовільний зворотний характер [1–4].

За даними [5–8], поширеність цього виду гострої брижової ішемії коливається від 4 до 34 %, сягаючи в кардіологічних і кардіохірургічних стаціонарах 58 %. Неоклюзивна мезентеріальна ішемія – часте ускладнення в судинній хірургії, зокрема після екстрених і планових операцій з приводу аневризми черевної аорти або її оклюзивно-стенотичних уражень. Цей вид гострих порушень брижового кровотоку зустрічається у 4–5 % хворих, які перенесли хірургічне втручання на черевній аорті.

Серед основних причин, що призводять до неоклюзивної ішемії, називають передусім застійну серцеву недостатність [9–12]. За спостереженнями ряду авторів, 77 % хворих на гостру ішемію кишечника страждали важкими захворюваннями серця. Майже у половини з них спостерігалися різні види аритмій. Приділяється увага і препаратам наперстянки, які володіють селективною вазоконстрикторною дією на мезентеріальний кровообіг. Ще одним чинником, що грає роль у виникненні неоклюзивної ішемії у деяких хворих, є гемоконцентрація, що розвивається після введення швидкодіючих діуретичних препаратів [9–12].

Тим не менш відомо, що повне обстеження близько 30 % хворих з інфарктом кишечника не виявляє будь-яких гемодинамічно значущих оклюзивних уражень артеріального або венозного русла брижі, що потребує подальших клінічних досліджень і наукових розробок.

Матеріал і методи. Після обстеження 473 хворих з гострою мезентеріальною ішемією на тлі порушень кровотоку в басейнах брижових судин неоклюзивна мезентеріальна ішемія діагностована у 35 (7,4 %) з них. Вік хворих – від 23 до 74 років.

Обстеження проведено за стандартною схемою, що включала сучасні лабораторні та інструментальні дослідження, зокрема ангіографію, комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію, у тому числі в ангіорежимі, допплерографію, лапароскопію та ін.

В ході дослідження вивчали основне і супутні захворювання, клінічну симптоматику, дані анамнезу, інтраопераційну картину (протяжність змін травного тракту, результати ревізії брижових судин), дані гістологічних досліджень ділянок кишечника, що були взяті під час операцій та при аутопсії.

Результати та їх обговорення. Основними причинами початку розвитку захворювання були наступні: миготлива аритмія – 9 (25,7 %) випадків, кардіогенний шок, викликаний інфарктом міокарда, – 5 (14,3 %), гостра серцева недостатність іншого генезу – 4 (11,4 %), прийом наркотичних речовин – 3 (8,8 %), деструктивні форми гострого панкреатиту – 3 (8,6 %), резекція аневризми черевної аорти у зв'язку з її розривом – 6 (17,1 %), аортостегнове протезування при синдромі Леріша – 2 (5,7 %); по одному випадку інші причини – гостре порушення мозкового кровообігу з гіпотонією, карбоперитоніум, травма живота. Встановлено, що 57,1 % хворих напередодні нападу застосовували серцеві глікозиди або діуретики.

В обстежених хворих патогенез неоклюзивної мезентеріальної ішемії безпосередньо був пов'язаний з ініціюванням рефлекторної вазоконстрикції на рівні брижового русла, зокрема зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка, гіповолемією і шоком, застосуванням препаратів наперстянки, діуретиків і вазопресорів, прийомом наркотичних речовин або тютюнопалінням. При цьому незалежно від характеру патологічних змін усі вказані стани супроводжувалися розладом кровотоку в системі мікроциркуляторного русла кишечника з розвитком єдиного для всіх випадків синдрому «повільного або низького кровотоку», який і ставав причиною артеріолоспазму.

У хворих, яким виконано операцію на аорті та її гілках, пусковими факторами зниження швидкості кровотоку в мікроциркуляторному руслі кишечника була гіповолемія внаслідок крововтрати або ж розриву аневризми, зниження артеріального тиску після зняття судинних затискачів і перерозподілу крові в русло нижніх кінцівок (синдром обкрадання мезентеріального кровотоку), механічна травма брижових артерій ранорозширювачами і судинними затискачами, зменшення кровотоку в мезентеріальному руслі в результаті перев'язки нижньої брижової артерії, особливо при стенозуючих або оклюзивних ураженнях верхньої брижової артерії і черевного стовбура.

В залежності від терміну дії та ступеня вираженості неоклюзивна мезентеріальна ішемія мала два варіанти перебігу: зворотний або такий, що призводив до розвитку інфаркту кишечника (локального, сегментарного чи поширеного).

Серед оперованих лапаротомним доступом хворих у 3 (8,6 %) виявлено ураження кишечника локального характеру (гострі виразки), з них у 2 (5,7 %) з перфорацією стінки і розвитком перитоніту, у 4 (11,4 %) сегментарні, які не перевищували 50 см (з гангреною кишки – 2; у 6 (17,1 %) пацієнтів протяжність ішемії кишки варіювала від 50 до 150 см (гангрена – 3); ішемію тонкої і клубової кишок протяжністю понад 150 см спостерігали у 7 (20,0 %) хворих, із них у 3 (8,6 %) – гангрену. Субтотально-тотальний некроз встановлений в 6 спостереженнях (17,1 %), у тому числі у 2 (5,7 %) патологічний процес захоплював всю тонку і висхідну ободову кишку, у 3 (8,6 %), крім того, поширювався на поперечну ободову, у 1 (2,9 %) пацієнта зона некрозу досягала сигмоподібної кишки. В одного хворого розвився інфаркт низхідної ободової та сигмоподібної кишок. В результаті серед 27 оперованих відкритим способом з неоклюзивною мезентеріальною ішемією частка незворотних ішемічних розладів склала 48,6 %, у тому числі 31,4 % – поширені інфаркти кишечника.

Клінічні прояви неоклюзивної недостатності мезентеріального кровообігу були схожі з тими, що спостерігалися при емболії або тромбозі верхньої брижової артерії. Однак слід відмітити меншу вираженість клінічних проявів при гострій неоклюзивній ішемії. Нерідко біль у животі носив негострий характер (навіть у хворих в критичному стані), тому симптоми наростаючої гіповолемії і незрозумілий метаболічний ацидоз розглядалися як додаткові ключові ознаки розвитку неоклюзивної ішемії.

У більшості хворих (27,0–77,1 %) відзначалися продромальні симптоми, що виражалися в нездужанні та неясному абдомінальному дискомфорті: проносах, бурчанні в животі, метеоризмі. В цих випадках реєстрували різко знижені показники серцевого викиду, про що також свідчили загальні ознаки: гіпотонія, зменшення діурезу та мармуровість шкіряних покровів.

На початкових стадіях захворювання симптоми ішемії кишки включали постійний глибокий біль у животі, гіпотензію, кривавий стілець ті діарею. На сьогодні будь-яких специфічних або достовірних лабораторних досліджень при ішемії кишки не існує.

При оглядовій рентгенографії органів черевної порожнини інколи виявляли ознаки набряку стінки кишки. При наявності показань обов'язково виконували мезентеріальну артеріографію, яка допомагала виявити ознаки недостатності кровообігу в ураженому відділі кишки.

Щоб врятувати пацієнта на цій стадії неоклюзивної ішемії кишки, необхідно якомога раніше поставити точний діагноз і почати активне лікування, спрямоване на поліпшення брижового кровообігу, із застосуванням вазодилататорів, антикоагулянтів та інших препаратів, з віддаванням переваги реґіонарному внутрішньосудинному лікуванню.

У разі, коли діагноз вчасно не вдавалось установити, то повільно і неухильно наближалася незворотна фаза ішемії кишки. При прогресуванні патологічних змін ішемічна гіпоксія руйнує епітеліальний шар кишки, починаючи з верхівок ворсинок, одночасно викликаючи виражену запальну реакцію слизової оболонки з хемотаксисом і міграцією нейтрофілів, утворенням активних окисників і ряду інших токсичних речовин та придушенням природних механізмів захисту. При розвитку інфаркту слизової оболонки кишки починається всмоктування з просвіту кишки її токсичного вмісту.

Клінічно про прогресування інфаркту кишечника свідчили поява сильного болю в животі та блювання. У хворого зазвичай мало місце швидке прогресування артеріальної гіпотензії, що супроводжувалась прискореним пульсом. На цій стадії неоклюзивної мезентеріальної ішемії часто спостерігалась профузна діарея, а випорожнення містило велику кількість крові. При пальпації живота відзначали дифузну болючість і ригідність передньої черевної стінки, кишкові шуми були ослаблені або зовсім відсутні. В цей період лихоманка й лейкоцитоз були звичайними ознаками захворювання, а появу тромбоцитопенії пов'язували з вторинним внутрішньосудинним тромбозом. Ранньою неспецифічною лабораторною ознакою було значне збільшення гематокриту, обумовлене «секвестрацією» сироватки крові в кишечнику і просочуванням її в черевну порожнину.

В останні роки в практичну медицину широко впроваджено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. В наших спостереженнях показанням до проведення останнього були наявність клінічних ознак гострої і хронічної ішемії органів черевної порожнини або наявність клінічних, лабораторних та інструментальних ознак іншої патології вказаних органів. При допплеровській оцінці кровообігу аналізували такі показники: характер зображення, спектральний аналіз кровообігу з визначенням піка систолічної та кінцеводіастолічної швидкості, аудіохарактеристики сигналу.

Останнім часом для виявлення змін з боку вісцеральних артерій нами з успіхом використовується комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна (МРТ). Чутливість КТ вивчена на даний момент недостатньо, але характерні ознаки (включаючи газ у брижі та стінці кишкової трубки) зазвичай виявляються без затруднень. Спіральна КТ значно скорочує час обстеження і дає можливість сканувати анатомічні ділянки великої протяжності. Цінність методу полягає в проведенні комп'ютерної ангіографії, яка дозволяє візуалізувати внутрішньосудинні елементи (бляшки, тромби), металеві стенти, оцінити ділянку стенозу.

Ангіографія є основним методом у визначенні виду і рівня порушення мезентеріального кровообігу (для точної візуалізації локалізації ураження необхідне виконання її у фронтальній і бічній проекціях). При цьому застосовували такі методи: черевну аортографію в сагітальній і фронтальній площинах та селективну ангіографію вісцеральних артерій.

Ангіографічні ознаки патології судинного вісцерального русла розподіляються на дві групи: прямі й непрямі. Прямими є видимі безпосередньо на аортограмі деформація, стеноз і оклюзія: тіні початкового відділу артеріального стовбура у вигляді піскового годинника, надмірне наближення (притискання) черевного стовбура до верхньої брижової артерії та наявність гострого кута між черевною артерією і аортою. До зазначених ознак належать також обрив або відсутність контрастування артерій на аортограмі при їх повній оклюзії. Прямі ангіографічні ознаки дозволяють безпосередньо визначити локалізацію, ступінь і протяжність поразки, а також найбільш імовірну її причину.

Для атеросклерозу характерні локалізація процесу в гирлах вісцеральних артерій, протяжність розповсюдження, нечіткість контурів ураженої артерії, одночасне залучення до процесу черевної частини аорти. При неспецифічному аортоартеріїті частіше уражаються аорта і черевний стовбур, потім верхня брижова артерія. В зоні ураження контури судини чіткі, циркулярно звужені.

Для позасудинної компресії черевного стовбура характерні його наближення до верхньої брижової артерії, утворення гострого кута між ним і аортою, наявність деформацій артерій у вигляді піскового годинника.

До непрямих ознак належать: наявність чітко виражених і розширених колатералей між басейнами черевного стовбура та верхньої брижової артерії; симптом ретроградного контрастування артеріального стовбура; постстенотичне розширення артеріального стовбура; відсутність ретроградного закидання контрастної речовини в аорту при селективній катетеризації стенозованої вісцеральної артерії.

До ангіографічних ознак неоклюзивної ішемії кишки відносять спазм сегментарних гілок верхньої брижової артерії, який може бути як місцевим, так і дифузним. Однак найчастіше ангіографія при неоклюзивній мезентеріальній ішемії патології не виявляла: констатували брижові судини нормальної структури і прохідності.

Лапароскопія застосовувалась як з метою первинної діагностики (при підозрі на порушення мезентеріального кровообігу), так і для уточнення поширеності і давності процесу з метою з'ясування операбельності. Лапароскопічні ознаки патології досить чіткі, а саме зміна кольору петель кишечника, відсутність пульсації крайових судин. На початкових (зворотних) стадіях ішемії зазвичай виявляли поцяткований сегментарними зонами ціанозу, розподіленими по всій його довжині, уражений сегмент кишки. Змінювався і судинний малюнок стінки кишки: якщо в нормі він був поперечним, то з розвитком патології цей малюнок зникав і з'являлося більше судин, орієнтованих по ходу кишки. У стадії інфаркту стінка кишки червона, набрякла. При прогресуванні ішемії кишка набувала багряно-синюшного кольору упереміш з зонами темно-сірого забарвлення та з нашаруваннями фібрину і гною. Прогресування гангренозних змін кінець кінцем призводило до перфорації стінки кишки.

У лікуванні неоклюзивної мезентеріальної ішемії використовували два шляхи – оперативний і консервативний. У разі, коли діагноз неоклюзивної ішемії кишки встановлювався вчасно, проводили консервативне лікування, яке полягало, окрім загальної терапії, у введенні судинорозширювальних препаратів через катетер, встановлений у верхню брижову артерію. До препаратів, які володіють непоганим терапевтичним ефектом, відносили, в першу чергу, розчин папаверину гідрохлорид. При цьому уникали призначення препаратів наперстянки, оскільки вони стимулюють розвиток вазоконстрикції брижових судин. Необхідність застосування фібринолітичних засобів при неоклюзивній мезентеріальній ішемії є мізерною.

Пацієнти з неоклюзивною ішемією кишки потребують постійного спостереження. Спроби неоперативного лікування виправдані за відсутності перитонеальної симптоматики. При цьому робиться акцент на тому, що на відміну від кишкової непрохідності передопераційна підготовка повинна бути принципово мінімізована в часі, оскільки затримка з відновленням перфузії лише ускладнює стан пацієнта, сприяючи прогресуванню некрозу.

Хірургічне втручання є однозначно показаним у випадку, коли в результаті виникнення некрозу кишки з'являються симптоми гострого живота. Екстрене оперативне втручання зазвичай зводилось до резекції некротизованої кишки чи ушивання гострих виразок.

Прогноз при неоклюзивній мезентеріальній ішемії залишається несприятливим через часте поєднання її з тяжкими серцево-судинними захворюваннями.

Висновки

1. Неоклюзивна мезентеріальна ішемія є нечастою хірургічною патологією, тривалий час може залишатися безсимптомною або мати прояви основного захворювання.
2. Миготлива аритмія, гостра серцева недостатність та перенесені оперативні втручання на аорті – це основні фактори ризику виникнення неоклюзивної мезентеріальної ішемії, особливо на фоні прийому серцевих глікозидів або діуретиків.
3. Діагностика неоклюзивної мезентеріальної ішемії – дуже складне завдання, особливо на тлі важких супутніх захворювань, котрі маскують клінічну картину, у зв'язку з чим в 48,6 % випадків діагноз встановлюється на етапі незворотних ішемічних розладів.
4. Розпізнання неоклюзивної мезентеріальної ішемії на етапі зворотних змін можливе лише за умови застосування сучасних діагностичних технологій: ехосонографії з допплерографією, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, ангіографії, лапароскопії, з переважним використанням їх в комплексі.

Список літератури

1. *Козаченко А. В.* Нарушение мезентериального кровообращения как проблема неотложной практики / А. В. Козаченко // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 11. – С. 5–10.

2. *Орел Ю. Г.* Реваскуляризація кишок при гострій мезентеріальній ішемії / Ю. Г. Орел // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 38–41.

3. *Acosta S.* Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications / S. Acosta // Seminars in Vascular Surgery. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 4–8.

4. *Bjorck M.* Mesenteric vascular disease: Problems and progress (Introduction) / M. Bjorck // Seminars in Vascular Surgery. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 1–3.

5. *Горбунов Г. М.* Острые нарушения мезентериального кровообращения у пациентов преклонного возраста / Г. М. Горбунов, А. В. Бутарев // Матер. Междунар. хирург. конгресса «Новые технологии в медицине». – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 379–379.

6. *Миминошвили О. И.* Ишемические поражения толстой кишки при реконструктивных операциях на брюшной аорте и её ветвях / О. И. Миминошвили, И. Н. Шаповалов, В. Ю. Михайличенко // Вестник неотложн. и восстановит. медицины. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 256–260.

7. Профілактика ішемічного коліту у хворих під час реконструкції черевного відділу аорти / В. Г. Мішалов, Г. О. Костромін, Ю. І. Кошевський, Н. І. Штипук // Вестник неотложн. и восстановит. медицины. – 2010. – № 4. – С. 445–447.

8. *Cangemi J. R.* Intestinal ischemia in the elderly / J. R. Cangemi, M. F. Picco // Gastroenterol. Clinics of North America. – 2009. – Vol. 38, № 3. – P. 527–540.

9. *Березань А. П.* Тромбоз мезентериальных сосудов как осложнение отравления верапамилом / А. П. Березань, П. П. Кузьмичев, К. А. Налимов // Детская хирургия. – 2007. – № 1. – С. 52–53.

10. *Покровский А. В.* Острая мезентериальная непроходимость // Клиническая ангиология : руководство ; под ред. А. В. Покровского. В 2 томах. Т. 2 / А. В. Покровский, В. И. Юдин. – М. : Медицина, 2004. – С. 626–645.

11. *Савельев В. С.* Острые нарушения мезентериального кровообращения. Инфаркт кишечника : руководство по неотложной хирургии / под ред. В. С. Савельева / В. С. Савельев, И. В. Спиридонов, Б. В. Болдин. – М. : Триада-Х, 2005. – С. 281–302.

12. Early diagnosis of acute mesenteric ischemia after cardiopulmonary bypass / M. Garofalo, R. Borioni, P. Nardi [et al.] // J. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 43. – P. 455–455.

В.Г. Грома

МЕСТО И РОЛЬ НЕОККЛЮЗИОННОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В СТРУКТУРЕ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ КРОВОТОКА В БАССЕЙНАХ БРЫЖЕЕЧНЫХ СОСУДОВ

Изучены частота развития, этиологические факторы и предпосылки возникновения неокклюзионных нарушений кровотока в бассейнах брыжеечных сосудов, определено их место и роль в патогенезе и течении острой мезентериальной ишемии. Проанализированы и обоснованы условия применения современных методов диагностики и лечения данной категории больных.

Ключевые слова: *неокклюзионная мезентериальная ишемия, этиопатогенез, диагностика и лечение.*

V.G. Groma

PLACE AND ROLE OF NONOCCLUSIVE MESENTERIC ISCHEMIA IN STRUCTURE OF ACUTE DISORDERS BLOODES FLOW IN POOLS OF MESENTERIC VESSELS

We studied the frequency of development, etiology factors and premise of violations nonocclusive blood flow in pools of mesenteric vessels, defined by their place and role in the pathogenesis and progressed of acute mesenteric ischemia. Also generalized and specific justification for the use of modern methods of diagnostic and treatment of this category of patients.

Key words: *nonocclusive mesenteric ischemia, ethiopathogenesis, diagnostic and treatment.*

Поступила 07.07.11

УДК 616-001.3+616-001

В.В. Бойко, П.Н. Замятин, И.З. Яковцов, Е.Н. Крутько, В.Н. Лыхман, Д.П. Замятин

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков
Харьковская медицинская академия последипломного образования

АНАЛИЗ ТЯЖЁЛЫХ МЕХАНИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Приведены данные исследования 57 пострадавших, поступивших в отделение травматического шока с тяжёлой механической травмой. Проанализирована частота травм в зависимости от времени года, дней недели, времени суток. Данное исследование позволит улучшить результаты оказания медицинской помощи данной категории пострадавших.

Ключевые слова: *механические травмы, шкала тяжести повреждений, прогноз исходов.*

Проблема лечения тяжёлых механических повреждений в последние десятилетия во многих странах заняла одно из ведущих мест. Она определяется гигантскими масштабами травматизма и тенденцией к постоянному его возрастанию [1]. Травматизм называют эпидемией века. Чаще стали развиваться множественные и сочетанные повреждения, сопровождающиеся развитием шока [2, 3]. Тяжёлая механическая травма является одной из трёх основных причин смертности, причём у населения до 40 лет эта причина выходит на первое место. Поистине огромное число пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) соизмеримо лишь с потерями в военных конфликтах. Если считать смертность от травм по годам недожитой жизни (по рекомендациям ВОЗ), то она превышает смертность от сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционных болезней, вместе взятых [4, 5].

Возрастающее число тяжёлых травм у одного человека сопровождается увеличением глубины функциональных нарушений, вплоть до возникновения критических расстройств кровообращения и дыхания. Большинство пострадавших погибают на месте происшествия или сразу после поступления в стационар. Запоздалое устранение нарушений функций жизненно важных органов и систем в решающей степени определяет исход тяжёлой травмы [4, 6]. Формирование новой системы организации скорой медицинской помощи с акцентом на экстренное устранение витальных расстройств позволило в некоторых развитых странах значительно снизить летальность при ДТП [7].

Целью исследования было улучшить прогноз тежёлой механической травмы у пострадавших с травматической болезнью.

Материал и методы. Выполнены проспективное исследование, а также ретроспективный анализ (при изучении эпидемиологии) 57 пострадавших с сочетанной травмой, экстренно госпитализированных в отделение травматического шока Института общей и неотложной хирургии. Критерии включения: одновременное механическое повреждение двух и более анатомических областей, включая конечности. При оценке прогностической эффективности различных модельных систем критериями исключения были: смерть в первые 48 часов госпитализации, сопутствующие декомпенсированные заболевания и состояния, возраст менее 18 лет, беременность.

Тяжесть повреждений оценивали по сокращённой шкале тяжести повреждений AIS-90 (Abbreviated Injury Scale) с учётом рекомендаций Американской ассоциации хирургов по травме (The American Association for the Surgery of Trauma, 2002). Исходя из AIS-90, рассчитывали индекс тяжести повреждений ISS (Injury Severity Score). Определение и оценку физиологических нарушений: тяжесть состояния при поступлении системы RTS, APACHE II, SAPS II, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), сепсис, тяжёлый сепсис, септические шок-критерии ASSP/SCCM (1992, 2004), проводили с использованием современных и общепризнанных критериев. Степень тяжести травматического шока определяли по классификации, предложенной И.А. Ерюхиным и С.А. Шляпниковом [8].

Были использованы следующие прогностические модели:

Trauma and Injury Severity Score (TRISS);

A Severity Characterization of Trauma (ASCOT);

24-hour ICU Trauma Score;

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II;

Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II;

Logistic Organ Dysfunction Score (LODS);

Three days Recalibrated ICU Outcome Score (TRIOS)4

Mortality Probability Model (MPM) II.

При определении прогноза исходов по каждой модели придерживались методологии сбора данных. Прогнозируемая летальность была вычислена с использованием формулы логистической регрессии, в которой вероятность смерти была зависимой переменной. Стандартизованное отношение смерти (СОС) являлось отношением фактической летальности к прогнозируемой.

Выраженность органных дисфункций в динамике оценивали по шкалам LODS, MODS, SOFA. Ранняя органная дисфункция была определена, если развивалась в первые 72 часа интенсивной терапии. Транзиторная органная дисфункция была определена, если присутствовала менее трёх последовательных дней, органная дисфункция длительностью три дня и более была расценена как персистентная.

Тяжесть по ревизованной шкале тяжести повреждений RTS (Revised Trauma Score) рассчитывали по формуле

$$RTS=0{,}9368\times GCS+0{,}7326\times SBP+ +0{,}2908\times ResR.$$

Глубину комы по шкале Глазго (GCS), частоту дыханий (ResR), артериальное давление (SBP) оценивали немедленно после поступления в стационар.

Контролировали состояние основных видов обмена веществ с определением в сыворотке крови общего белка, альбумина, билирубина, креатинина, остаточного азота, мочевины, глюкозы, холестерина, триглицеридов, активности лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, аспартат- и аланинаминотрансферазы, ионов кальция, фосфора, железа на биохимическом анализаторе Specific Pro фирмы «Kone» (Финляндия). Газовый состав крови и кислотно-основное состояние определяли микрометодом Аструпа. Иммунологический статус оценивали на различных этапах посттравматического периода.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пострадавших составил (45,90±18,21) лет. Среди поступивших было 61 % мужчин и 39 % женщин.

Причинами повреждений явились дорожно-транспортная травма (59,6 %), значительную долю составили падения с большой высоты – 27 %, в меньшей степени умышленная – 7,7 % и прочие – 5,7 %. Догоспитальную помощь пострадавшим осуществляли в 62,6 % случаев линейные бригады, в 35 % случаев реанимационные бригады и 2,4 % были доставлены попутным транспортом. Среднее догоспитальное время составило (51,1±21,0) мин, тяжесть травмы по AIS – (10,2±4,89) балла, по ISS – (26,1±17,5) балла, тяжесть состояния при поступлении по RTS – (5,96±1,85) балла, выраженность церебральных расстройств по GCS – (10,9±3,11) балла.

При анализе частоты госпитализаций по месяцам в течение года отмечаются достоверные различия (χ^2=42,9; d_f=11; p<0,001). Наибольшее количество (34,3 % от всех пострадавших) госпитализировано в январе, октябре и июне, когда среднемесячная госпитализация возрастала в 1,6 раза (χ^2=32,1; p=0,0005 в сравнении со среднемесячной госпитализацией в остальные месяцы).

Пик госпитализаций от ДТП приходится на октябрь, ноябрь, когда их количество возрастало в 2–3 раза (χ^2=50,8; p=0,0005 в сравнении со среднемесячной госпитализацией в остальные месяцы). Наибольшее количество кататравм приходится на январь, июнь, август, когда их число возрастает в 2–3 раза (χ^2=6,8; p=0,001 в сравнении со среднемесячной госпитализацией в оставшиеся месяцы). Количество умышленных травм увеличивается в мае, июне (χ^2=5,2; p=0,023).

При анализе частоты госпитализаций по дням недели выявлено, что наибольшее их количество приходилось на пятницу, субботу и наименьшее на вторник, четверг (χ^2=14,1; d_f=6; p=0,007). Пик госпитализаций от ДТП приходился на пятницу и понедельник, когда поступило 35,4 % (χ^2=8,5; p=0,004 в сравнении со вторником и четвергом) от всего количества пострадавших в результате ДТП; при кататравме на пятницу–субботу – 37,4 % (χ^2=4,3; p=0,039 в сравнении со вторником и четвергом); при умышленной травме на понедельник, пятницу – 41,4 % (χ^2=3,3; p=0,071 в сравнении со вторником и четвергом).

При исследовании периодичности госпитализаций в течение суток для всей когорты выявлены статистически значимые различия (χ^2=57,3; d_f=3; p<0,001): наибольшее количество госпитализаций отмечалось в период с 06:00 до 11:59 – 26,6 % (χ^2=15,9; p=0,0006 в сравнении с промежутком времени 00–05:59) и особенно в период 18:00 – 23:59 – 36,5 % (χ^2=50,4; p=0,0005 в сравнении с промежутком времени 00–05:59). Число госпитализаций от ДТП в эти промежутки времени также было наибольшим и составляло в период 06:00 – 11:59 – 26,9 % (χ^2=13,9; p=0,0008 в сравнении с промежутком времени 00–05:59) и 18:00 – 23:59 – 37,6 % (χ^2=39,6; p=0,0005 в сравнении с промежутком времени 00–05:59). При кататравме наибольшее число госпитализаций отмечалось в промежутке 21:00 – 02:59, составляя соответственно 35,3 % (χ^2=12,5; p=0,0005 в сравнении с промежутком времени 03:00 – 08:59). При умышленной травме наибольшее число пострадавших госпитализировано в ночное и утреннее время в промежутке 21:00 – 08:59 мин – 82,8 % (χ^2=22,4; p<0,001 в сравнении с промежутком времени 09:00 – 20:59).

При обследовании пострадавших с сочетанными повреждениями клинические наблюдения классифицировались по шкале тяжести повреждений ISS: I степень (до 15 баллов) – 17,8 %; II (15–29 баллов) – 39,1 %; III (30–45 баллов) – 18,9 % и IV степень (>45 баллов) – 24,2 % пострадавших.

В структуре пострадавших при дорожно-транспортных происшествиях в мегаполисе в преобладающей степени доминировали пешеходы – 81,5 % (χ^2=213,3; p=0,0005 в сравнении с водителями и пассажирами). Если средний возраст водителей составлял (36,6±9,44) лет, то пешеходы были на 13,8 лет старше (F=19,6; p=0,0001), при этом среди пешеходов отмечались более высокие баллы по шкалам APACHE II, MODS и летальность была на 10,4 % выше (хотя и статистически не значимая) в сравнении с водителями. В мегаполисе среди пострадавших в результате падений с большой высоты значительную долю (32,5 %) составляли суициды.

Таким образом, число госпитализаций пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой по временам года, месяцам, дням недели, часам в течение суток возрастает в 1,5–2,0 раза в октябре, январе, июне в пятницу и субботу в промежутке времени 18:00 – 24:00, что позволяет организовать работу бригад скорой медицинской помощи, стационаров в режиме ожидания, проводить упреждающую профилактическую работу. Средний возраст пострадавших – (45,9± 18,21) лет, все пострадавшие – трудоспособного возраста. Тяжесть пострадавших по шкале ISS: II степень – 39,1 %, в структуре дорожно-транспортных происшествий превалируют пешеходы – 81,5 %.

Список литературы

1. *Абакумов М. М.* Повреждения живота при сочетанной травме / М. М. Абакумов, Н. В. Лебедев, В. И. Малярчук. – М. : Медицина, 2005. – С. 175.

2. Синдром интраабдоминальной гипертензии у хирургических больных: состояние проблемы в 2007 г. / Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, О. В. Игнатенко [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 20–29.

3. *Kudera J. S.* Damage control for blunt hepatic trauma: case presentation and historical review / J. S. Kudera, H. L. Aanning // S. D. J. Med. – 2004. – № 10 (57). – P. 449–453.

4. Особенности лечения открытых переломов длинных костей у пострадавших с политравмой / Е. И. Бялик, В. А. Соколов, М. Н. Семенова, Н. В. Евдокимова // Вестник травматол. – 2003. – № 3. – С. 3–9.

5. Thoracic trauma: an analysis of 521 patients / A. Basoglu, A. O. Akdag, B. Celik, S. Demircan // Ulus Travma Derg. – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 42–46.

6. *Forsythe R. M.* Blunt splenic trauma / R. M. Forsythe, B. G. Harbrecht, A. B. Peitzman // Scand. J. Surgery. – 2006. – № 95. – P. 146–151.

7. The role of MRI in traumatic rupture of the diaphragm. Our experience in three cases and review of the literature / F. Barbiera, N. Nicastro, M. Finazzo [et al.] // Radiol. Med. (Torino). – 2003. – Vol. 105, № 3. – P. 188–194.

8. *Ерюхин И. А.* Экстремальное состояние организма / И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников. – СПб. : Эскулап, 1997. – 280 с.

В.В. Бойко, П.М. Замятін, І.З. Яковцов, Є.М. Крутько, В.М. Лихман, Д.П. Замятін

АНАЛІЗ ТЯЖКИХ МЕХАНІЧНИХ УШКОДЖЕНЬ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ТРАВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Наведені дані дослідження 57 постраждалих, що надійшли у відділення травматичного шоку з тяжкою механічною травмою. Проаналізовано частоту травми в залежності від пори року, днів тижня, годин доби. Це дослідження дозволить поліпшити результати надання медичної допомоги даній категорії постраждалих.

Ключові слова: *механічні травми, шкала тяжкості ушкоджень, прогноз виходів.*

V.V. Boiko, P.N. Zamiatin, I.Z. Yakovtsov, E.N. Krutko, V.N. Lyhman, D.P. Zamiatin

ANALYSIS OF HEAVY MECHANICAL DAMAGES AT AFFECTED WITH TRAUMATIC DISEASE

In article published studies 57 victims of traumatic shock with heavy mechanical trauma. The analysis of injury frequency depending on the time of year, day of week, time of day. This study will improve the results of medical assistance for this category of victims.

Key words: *mechanical trauma, scale of weight damages, prognosis of termination.*

Поступила 17.10.11

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-002-08-74:615.46: 541.64: 546.16

Е.Н. Рябоконь, Т.В. Камина, А.В. Кирсанова

Харьковский национальный медицинский университет

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ НА ПОВЕРХНОСТИ ФОТООТВЕРЖДАЕМЫХ КОМПОЗИТОВ С ФТОРОМ И БЕЗ ФТОРА

Исследования *in vitro* демонстрируют, что адгезия представителей микробной флоры полости рта к образцам стоматологических композитных пломбировочных материалов имеет отличия. Определяющим является видовая принадлежность микроорганизма и пломбировочного материала. Установлено, что наименее пригодной для заселения условно-патогенными микроорганизмами является группа фторсодержащих композитных пломбировочных материалов.

Ключевые слова: *кариес, фотоотверждаемые пломбировочные материалы, фторсодержащий наполнитель, профилактика.*

Кариес, развившийся по краю пломбы или в соседних с пломбой ранее непораженных фиссурах, является осложнением ранее проведённого лечения. И в этом есть определённая (при всех прочих условиях) доля ответственности врача-стоматолога, так как он проводил лечение без учёта всех клинических факторов, одним из которых может являться выбор пломбировочного материала (а зачастую и комбинация нескольких пломбировочных материалов). Микроорганизмы полости рта являются активными участниками деструкции твёрдых тканей зуба [1] и биоповреждения самого пломбировочного материала [2–4], участниками в воспалительных процессах прилегающей слизистой оболочки десны [5]. От степени обсеменённости поверхности пломбы будет зависеть её конструкционная целостность, сроки использования, а также реакция организма на эти материалы. Поэтому необходим поиск наиболее биосовместимых пломбировочных материалов, способных быть толерантными к агрегации микроорганизмов полости рта.

Целью исследования было оценить биотолерантность пломбировочного материала путём анализа характера роста микроорганизмов, обитающих в агрессивной среде полости рта на поверхности пломбы.

Материал и методы. Использовали методику В.Н. Царева (1995) *in vitro*, позволяющую соотносить количество бактерий в тест-культуре, нанесённой на образец конструкционного материала, и количество прилипших бактерий из расчёта на 1 см^2 [6, 7]. На гладкую поверхность исследуемых 144 образцов фотоотверждаемых композитных материалов (ФКМ) с фторсодержащим наполнителем (72 образца, из них 36 «Стомазит LC» и 36 Charisma) и без фторсодержащего наполнителя (72 образца, из них 36 Latelux, 36 XRV Herculite) помещали взвесь тест-культуры клинически значимых видов (*P. aeruginosa*, *C. albicans*, *S. aureus* и *E. coli*). Таким образом, по 9 образцов каждого композитного материала были контаминированы взвесью отдельного тест-штамма. Количество бактерий взвеси составляло 108 микробных клеток на 1 мл, количество грибов в 1 мл взвеси – 106 микробных клеток. Количество микроорганизмов устанавливали по оптическому стандарту мутности ГИСК им А.А. Тарасевича. Контаминированные тест-микроорганизмами образцы помещали на 14 суток в стерильные чашки Петри, а чашки Петри – в микроклиматическую камеру, в которой поддерживались определённые для роста микроорганизмов параметры среды (t = 37 °C). Оценку количественного содержания микроорганизмов на образцах материалов производили в 1-е, 3-и и 14-е сутки эксперимента [8]. Для этого каждый образец помещали в пробирку и отмывали в 5 мл стерильного физиологического раствора. Затем производили посев прикрепившихся к гладкой поверхности пломбировочных материалов микроорганизмов путём прикладывания образцов к поверхности питательной среды в чашке Петри, всего было проведено 432 посева. Засеянные таким образом чашки Петри помещали в термостат на одни (t = 37 °C) и двое (t = 29–30 °C) суток, после чего подсчитывали количество изолированных колоний, выросших из бактерий, прилипших к образцу материала, из расчёта на 1 см^2. Полученные результаты вычисляли через десятичный логарифм (lg) числа колониеобразующих единиц (КОЕ). Индекс рассчитывали как частное от деления полученной величины на десятичный логарифм концентрации бактерий (грибов) во взвеси, нанесённой на образец материала, la=lgA/lgN, где la – индекс адгезии; lgA – число прилипших бактерий; lgN – количество бактерий взвеси.

Результаты исследований. Из выбранных для исследования тест-микроорганизмов только *P. aeruginosa* сохранили жизнеспособность до конца исследования. На 1-е сутки исследования медиана индекса адгезии, характеризующая центральную тенденцию, имела у материала «Стомазит LC» значение 0,610, у Charisma – 0,540, у Latelux – 0,670 и у XRV Herculite – 0,680. Зависимость чувствительности микроорганизмов от вида материала (критерий – медианный тест) достоверна (p=0,0051). Соотношение параметров выборок представлено на рис. 1.

Через трое суток после начала исследования медиана индекса адгезии *P. aeruginosa* имела у материала «Стомазит LC» значение 0,440, у Charisma – 0,330, у Latelux – 0,530 и у XRV Herculite – 0,530. Зависимость чувствительности микроорганизмов от вида материала достоверна (p=0,0037). Соотношение параметров выборок представлено на рис. 2.

Через 14 суток после начала исследования медиана индекса адгезии *P. aeruginosa* имела у материала «Стомазит LC» значение 0,260, у Charisma – 0,200, у Latelux – 0,390 и у XRV Herculite – 0,360. Зависимость чувствительности микроорганизмов от вида материала достоверна (p<0,001). Соотношение параметров выборок представлено на рис. 3.

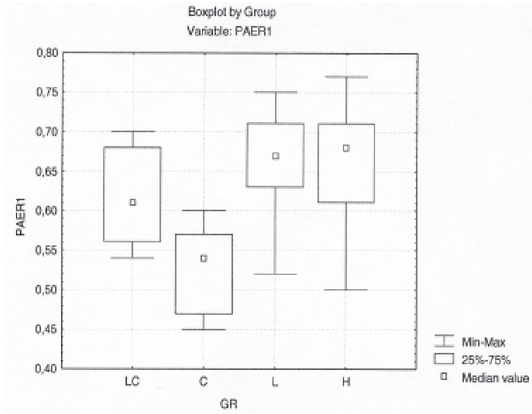


Рис. 1. Бактериальная обсеменённость ФКМ *P. aeruginosa*, 1-е сутки

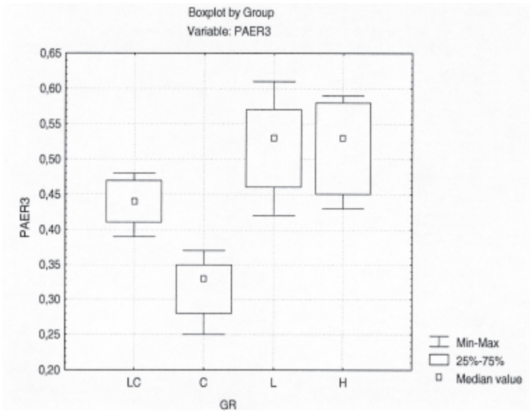


Рис. 2. Бактериальная обсеменённость ФКМ *P. aeruginosa*, 3-и сутки

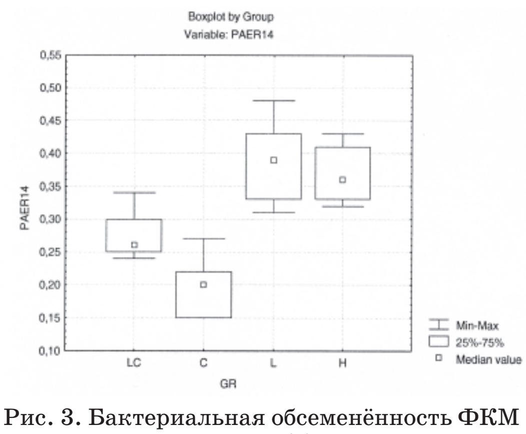


Рис. 3. Бактериальная обсеменённость ФКМ *P. aeruginosa*, 14-е сутки

У штаммов *S. aureus* на 1-е сутки исследования медиана индекса адгезии, характеризующая центральную тенденцию, имела у материала «Стомазит LC» значение 0,670, у Charisma – 0,610, у Latelux – 0,570 и у XRV Herculite – 0,680. Зависимость чувствительности микроорганизмов от вида материала достоверна (p=0,0074). Соотношение параметров выборок представлено на рис. 4.

Через трое суток после начала исследования медиана индекса адгезии *S. aureus* имела у материала «Стомазит LC» значение 0,290, у Charisma –0,240, у Latelux – 0,350 и у XRV Herculite – 0,310. Зависимость чувствительности микроорганизмов от вида материала достоверна (p=0,0392). Соотношение параметров выборок представлено на рис. 5.

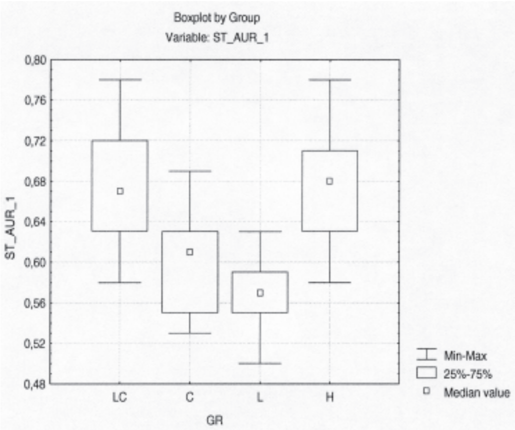


Рис. 4. Бактериальная обсеменённость ФКМ *S. aureus*, 1-е сутки

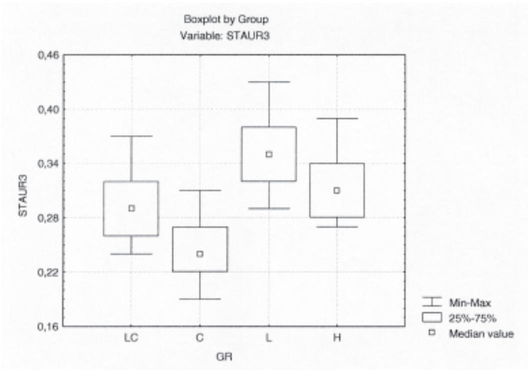


Рис. 5. Бактериальная обсеменённость ФКМ *S. aureus*, 3-и сутки

На 1-е сутки исследования медиана индекса адгезии, характеризующая *E. coli*, центральную тенденцию, у материала «Стомазит LC» имела значение 0,470, у Charisma – 0,370, у Latelux – 0,570 и у XRV Herculite – 0,530. Зависимость чувствительности микроорганизмов от вида материала достоверна (p<0,001). Соотношение параметров выборок представлено на рис. 6.

Через трое суток после начала исследования медиана индекса адгезии *E. coli* у материала «Стомазит LC» имела значение 0,300, у Charisma – 0,270, у Latelux – 0,460 и у XRV Herculite – 0,430. Зависимость чувствительности микроорганизмов от вида материала достоверна (p<0,001). Соотношение параметров выборок представлено на рис. 7.

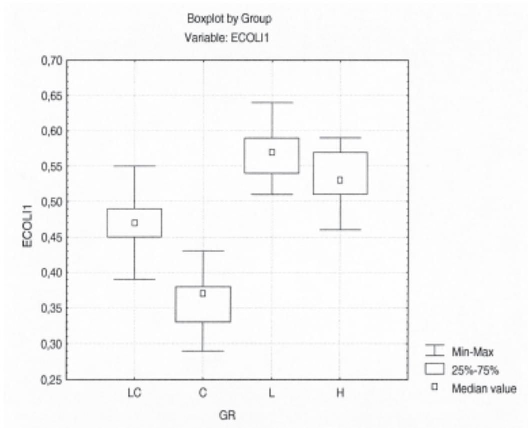


Рис. 6. Бактериальная обсеменённость ФКМ *E. coli*, 1-е сутки

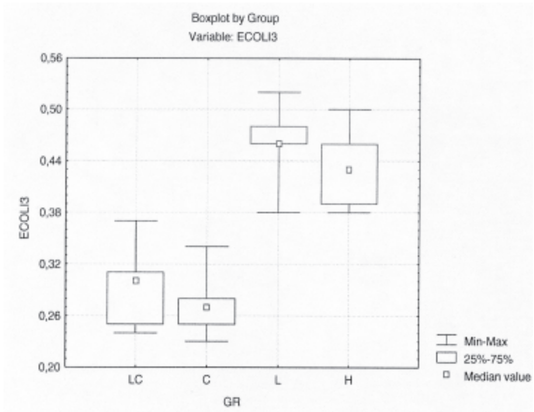


Рис. 7. Бактериальная обсеменённость ФКМ *E. coli*, 3-и сутки

На 14-е сутки жизнеспособные микроорганизмы не определялись.

Медиана индекса адгезии штаммов *C. albicans* на 1-е сутки исследования у материала «Стомазит LC» имела значение 0,550, у Charisma – 0,540, у Latelux – 0,540 и у XRV Herculite – 0,540. Зависимость чувствительности микроорганизмов от вида материала не достоверна (p=0,9534). Соотношение параметров выборок представлено на рис. 8.

Через трое суток после начала исследования медиана индекса адгезии *C. albicans* у материала «Стомазит LC» имела значение 0,260, у Charisma – 0,210, у Latelux – 0,310 и у XRV Herculite – 0,320. Зависимость чувствительности микроорганизмов от вида материала достоверна (p=0,0252). Соотношение параметров выборок представлено на рис. 9.

Сравнительная динамическая оценка коэффициентов адгезии микроорганизмов,

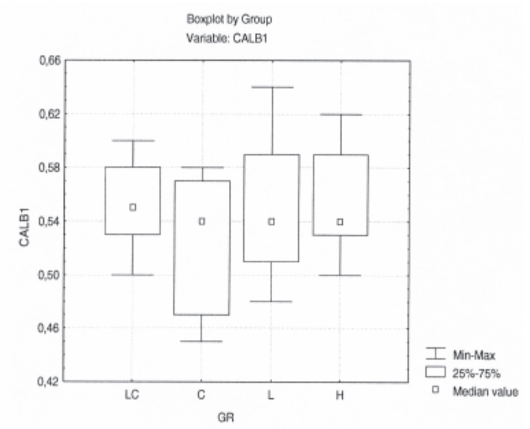


Рис. 8. Бактериальная обсеменённость ФКМ *C. albicans*, 1-е сутки

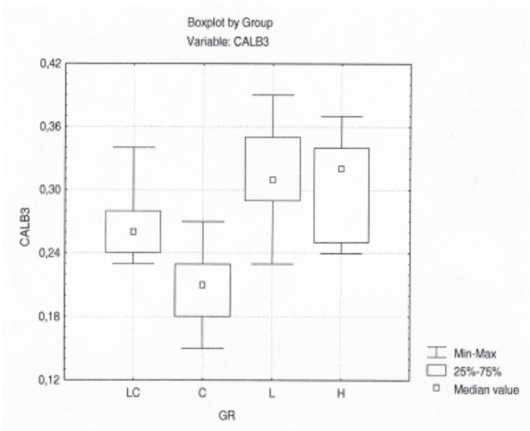


Рис. 9. Бактериальная обсеменённость ФКМ *C. albicans*, 3-и сутки

полученных на образцах пломбировочных материалов, позволяет выразить мнение об устойчивости ФКМ к биологической среде полости рта.

Выводы

1. Исследования показали, что наиболее низкая зависимость коэффициента адгезии (критерий – медианный тест) от вида материала была отмечена у *C. albicans*, достоверность отличий была отмечена только на 3-и сутки. Стабильно высокий уровень достоверности отличий был отмечен у *E. coli* как на 1-е, так и на 3-и сутки. Адгезия представителей микробной флоры полости рта к стоматологическим пломбировочным материалам определяется видовой принадлежностью микроорганизма и пломбировочным материалом.

2. Зависимость коэффициента адгезии от содержания фторсодержащего наполнителя в пломбировочном материале (тест Манна–Уитни) была статистически не достоверна в 1-е сутки исследования у *C. albicans* и *S. aureus* и приобрела достоверность к 3-м суткам исследования. Стабильно высокий уровень достоверности отличий был отмечен у E. coli как на 1-е, так и на 3-и сутки. У *P. aeruginosa* достоверность отличий присутствовала на протяжении всего исследования.

3. Материалы, наименее пригодные для заселения условно-патогенными микроорганизмами, относятся к группе фотоотверждаемых композитных материалов с фторсодержащим наполнителем. После затвердевания на поверхности этих материалов присутствуют микрочастички наполнителя и происходит выделение ионов фтора, обладающих бактериотоксическим действием. Сделано предположение, что в процессе функционирования поверхность пломбы, подвергаясь истиранию, будет обнажать всё новые частички наполнителя.

Список литературы

1. *Боровский Е. В.* Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – Н. Новгород, 2001. – 302 с.

2. *Кузьмина Э. М.* Влияние фторсодержащих зубных паст на концентрацию фторида в ротовой жидкости / Э. М. Кузьмина, Т. А. Смирнова, В. Н. Беня // Стоматология для всех. – 2005. – № 1. – С. 44–45.

3. *Сідельнікова Л. Ф.* Ефективність застосування індивідуальних засобів гігієни порожнини рота патогенетично спрямованої дії на етапах профілактики лікування хворих на генералізований пародонтит / Л. Ф. Сідельнікова, М. Ю. Антонечко // Совр. стоматология. – 2007. – № 1. – С. 55–59.

4. *Барер Г. М.* Клинический опыт применения ECUSITE И CHARISMA / Г. М. Барер, Е. В. Пустовойт, Е. Н. Поликапова // Рос. стомат. журн. – 2003. – № 1. – С. 38–39.

5. *Майер Г.* Способствуют ли композитные пломбировочные материалы развитию кариеса? Результаты исследований вызывают беспокойство / Г. Майер // Стоматолог. – 2001. – № 9. – С. 13–14.

6. *Царев В. Н.* Адгезивная активность бактериальной и грибковой флоры полости рта к новым базисным пластмассам на основе нейлона (экспериментальные исследования) / В. Н. Царев, Б. П. Марков, А. Л. Серновец // Рос. стомат. журн. – 1995. – № 2. – С. 7–10.

7. *Леонтьев В. К.* О характере воздействия некоторых химических веществ на активность микрофлоры мягкого зубного налета / В. К. Леонтьев, Ю. А. Петрович, Л. Н. Круглова // Стоматология. – 1997. – Т. 76, № 3. – С. 5–11.

8. *Зайченко О. В.* Оценка колонизаци акриловых пластмасс, используемых при зубном протезировании, условно-патогенными микроорганизмами в эксперементе in vitro / О. В. Зайченко, Н. Д. Новикова, В. К. Ильин // Рос. стомат. журн. – 2005. – № 3. – С. 19–20.

Є.М. Рябоконь, Т.В. Каміна, О.В. Кірсанова

ВИЖИВАНІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ НА ПОВЕРХНІ ФОТООТВЕРДЖУВАЛЬНИХ КОМПОЗИТІВ ІЗ ФТОРОМ ТА БЕЗ ФТОРУ

Дослідження *in vitro* демонструють, що адгезія представників мікробної флори порожнини рота до зразків стоматологічних композитних пломбувальних матеріалів має відмінності. Визначним є видова належність мікроорганізму та пломбувального матеріалу. Доведено, що найменш придатною для заселення умовно-патогенними мікроорганізмами є група фторвмісних композитних пломбувальних матеріалів.

Ключові слова: *карієс, фотоотверджувальні пломбувальні матеріали, фторовмісний наповнювач, профілактика.*

E.N. Ryabokon, T.V. Kamina, O.V. Kirsanova

SURVIVAL OF LABORATORY STRAINS OF MICROORGANISMS ON SURFACE OF THE PHOTOCURABLE COMPOSITES WITH FLUORIDE OR WITHOUT FLUORIDE

Studies *in vitro* demonstrate that the adhesion of representatives of the microbial flora in oral samples of dental composite filling materials is different. Determining factor is the species of microorganism and filling material. It was determined that the least suitable for habitation conditionalpathogenic microorganisms is the group of fluorine-containing composite filling materials.

Key words: *caries, photopolymerized composite filling materials, fluorinated filler, prophylaxis.*

Поступила 06.09.11

УДК 616.314.17-008.1-036.12+616.516]-085.27-085.281

О.В. Єлісєєва, І.І. Соколова

Харківський національний медичний університет

ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІЗОЦИМУМІЩУЮЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ У ПОЄДНАННІ З ЧЕРВОНИМ ПЛЕСКАТИМ ЛИШАЄМ

Розроблено комплекс лікувально-профілактичних заходів, що включають лізоцимуміщуючі засоби «Лізомукоїд», «Лісобакт», лізоцимуміщуючі плівки. Досліджено стан порожнини рота у хворих на хронічний генералізований пародонтит початкового і легкого ступеня тяжкості на тлі червоного плескатого лишаю типової форми до лікування та після нього. Запропонований терапевтичний комплекс є ефективним для лікування хронічного генералізованого пародонтиту на тлі червоного плескатого лишаю типової форми.

Ключові слова: *хронічний генералізований пародонтит, червоний плескатий лишай, лізоцимуміщуючі засоби.*

Останнього часу намічується стійка тенденція до росту частоти поєднаного перебігу хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) та червоного плескатого лишаю (ЧПЛ), а відомі методи лікування часто не дають достатнього терапевтичного ефекту. У зв'язку з цим залишається актуальним пошук нових методів профілактики та лікування поєднаного перебігу даних захворювань.

Відомо, що загальним чинником ХГП і ЧПЛ є хронічне запалення, а спільною патогенетичною ланкою – дисбаланс у системі гуморального імунітету, що значною мірою обумовлює порушення інших показників гомеостазу порожнини рота [1, 2].

Лікувальні заходи при ХГП направлені на зняття або зменшення запалення в тканинах пародонта, на попередження інфікування зубоясенних карманів, на покращення обмінних процесів і регенерації тканин пародонта і слизових оболонок порожнини рота (СОПР) [3–6]. Лікувальні заходи при ЧПЛ направлені на нормалізацію механізмів розвитку дерматозів [7–10]. Проте єдиним спільним моментом в лікуванні ХГП та ЧПЛ СОПР є потреба в корекції місцевої резистентності порожнини рота.

На сьогодні з'ясовано, що лізоцим слини є фактором, який забезпечує її антибактеріальні властивості і резистентність на місцевому рівні. Зниження вмісту лізоциму в слині призводить до зниження показників гуморального імунітету, що може послабити резистентність не тільки порожнини рота, а й усього організму хворого. Тому останнім часом в арсеналі стоматологічних лікувальних заходів з'явилися лізоцимуміщуючі засоби, що направлені на нормалізацію вмісту лізоциму, стимулювання імунних реакцій організму і що мають бактеріологічні та бактеріостатичні властивості [11]. Відомі результати досліджень ефективності лікування стоматологічної патології терапевтичними комплексами, складовою яких є лізоцимуміщуючі засоби, небагаточисленні та інколи містять суперечливу інформацію [12], а даних щодо застосування вказаних засобів при поєднаному перебігу ХГП та ЧПЛ у доступній літературі ми взагалі не знайшли.

Метою дослідження була розробка ефективних лікувальних комплексів для хворих з поєднаним перебігом ХГП і ЧПЛ.

Об'єкт і методи. В дослідженні приймали участь 52 хворих, які були розподілені на три групи. Перша група (20 осіб) була сформована з хворих на ХГП без ЧПЛ (контроль). Хворі з поєднаним перебігом ХГП та ЧПЛ (32 особи) були поділені на дві групи по 16 у кожній (2-га та 3-тя). До 2-ї увійшли хворі з поєднаним перебігом ХГП і ЧПЛ без пошкодження СОПР, до 3-ї – хворі з поєднаним перебігом ХГП і ЧПЛ з пошкодженням СОПР. У свою чергу хворі 2-ї та 3-ї груп були поділені на підгрупи 2а та 3а і 2б та 3б. Хворі підгруп 2а та 3а одержували стандартне лікування, а хворі підгруп 2б та 3б – розроблений терапевтичний комплекс.

Хворим групи контролю призначали полоскання порожнини рота ополіскувачем «Perio-AID» (Dentaid, Іспанія) після кожного прийому їжі та чищення зубів зубною пастою з активними діючими речовинами алюмінію лактат, алюмінію фтор, хлоргексидин та алантоїн («Лакалут актив», Німеччина) вранці та ввечері з наступним використанням ополіскувача.

Системна терапія ЧПЛ (після консультації фахівця) включала призначення пацієнтам 2-ї та 3-ї груп делагілу по 1 таблетці 2 рази на день, ксантинол нікотинату по 1 таблетці 3 рази на день та вітаміну Е в капсулах по 1 капсулі 1 раз на день.

Особам, які входили до підгруп 2а та 3а, додатково призначали полоскання порожнини рота ополіскувачем «Perio-AID» після кожного прийому їжі та чищення зубів зубною пастою «Лакалут актив» з наступним використанням ополіскувача. Пацієнтам підгрупи 3а, крім того, призначали аплікацію обліпиховою олією на вогнище пошкодження СОПР 1 раз на добу після вечірнього чищення зубів.

Хворим підгруп 2б та 3б додатково призначали полоскання порожнини рота ополіскувачем «Лізомукоїд» (НПА «Одеська біотехнологія», Україна) після кожного прийому їжі, чищення зубів зубною пастою «Лакалут актив» та призначали таблетки для розсмоктування «Лісобакту» (Босналек д. д., Боснія і Герцеговина) по 2 таблетки 3–4 рази на день. Хворим підгрупи 3б, крім того, призначали аплікацію лізоцимуміщуючими плівками (НПА «Одеська біотехнологія»). Усім пацієнтам призначали чищення міжзубних контактів флосом 1 раз у день на ніч до чищення зубів.

Лікувальний курс тривав два тижні. Контроль показників стану порожнини рота для визначення ефективності розробленого терапевтичного комплексу проводили до лікування та відразу після нього.

Комплексне обстеження тканин пародонта включало аналіз скарг хворих, об'єктивне стоматологічне обстеження в динаміці із визначенням гігієнічного і пародонтальних індексів, а саме спрощеного індексу гігієни за Гріном–Вермільйоном (OHI-S) (1964); папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА) C. Parma (1960); пародонтального індексу (РІ) A.L. Russel (1956); проби Шиллера–Пісарева; індексу кровоточивості Muhlemann–Saxer (PBI) (1975).

Статистична обробка даних згідно з методом [13] дала можливість отримати основні характеристики ефективності розробленого лікування (медіана й середнє значення як міри положення; стандартне відхилення й квартілі як міри розсіювання; мінімальне й максимальне значення як показники розмаху вибірки), які ілюструють перевагу розроблених терапевтичних заходів у порівнянні до контролю та до стандартного терапевтичного комплексу. В подальшому аналізували лише медіану як показник, що в більшій мірі, ніж інші, ілюструє ефективність лікувальних комплексів. Решта показників, які доповнюють і уточнюють медіану, наведені в таблицях 1–5. Одержані значення показників є статистично вірогідними (критерій Вілкоксона).

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів лікування ХГП початкового і легкого ступеня тяжкості у хворих на ЧПЛ типової форми свідчить про переважну ефективність розробленого комплексу лікувальних заходів з лізоцимуміщуючими лікарськими засобами «Лізомукоїд», «Лісобакт», лізоцимуміщуючі плівки та системної терапії.

Було встановлено, що медіани спрощеного індексу гігієни порожнини рота (OHI-S) в 1-й групі та підгрупах 2а та 3а (табл. 1, 2, 4), які до лікування складали 2,2; 2,5 та 2,9 балів відповідно, після лікування знизилися до 0,5; 0,33 та 0,5 балів відповідно. В підгрупах 2б та 3б (табл. 3, 5) до лікування медіани цього індексу складали 2,22 та 2,9 балів, а після лікування – 0,33 та 0,33 балів. Одержані показники свідчать про покращення гігієнічного стану порожнини рота, що виражалося в позитивній динаміці значень гігієнічного індексу, особливо виразно у хворих підгрупи 3б ($p<0,05$).

Папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА) дозволяє об'єктивно оцінити ступінь вираженості запалення в пародонті. Значення медіан цього показника в 1-й групі та підгрупах 2а і 3а (табл. 1, 2, 4) до лікування складали відповідно 23,8; 27,46 та 24,91 %, після лікування – 5,2; 4,08 та 3,63 %. У хворих в підгрупах 2б та 3б (табл. 3, 5) індекс РМА до лікування мав значення 27,09 та 30,85 %, а після отриманої

Таблиця 1. Порівняльна характеристика гігієнічного та пародонтальних індексів у хворих з хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) початкового та легкого ступеня тяжкості без червоного плескатого лишаю (ЧПЛ), контроль

Показник	Середнє	Me	Мін	Макс	Нижній квартіль	Верхній квартіль	Стандартне відхилення
			До лікування				
OHI-S	2,13	2,20	0,83	3,5	1,66	2,45	0,687
PMA	26,07	23,80	11,45	67,77	18,89	29,16	11,66
PI	1,45	1,25	0,90	2,33	1,05	1,82	0,45
Шиллера–Пісарева	1,41	1,38	0,69	2,22	1,10	1,73	0,40
PBI	0,46	0,32	0,06	2,50	0,17	0,56	0,52
			Після лікування				
OHI-S*	0,51	0,50	0,16	0,83	0,33	0,66	0,22
PMA*	5,46	5,20	2,15	14,40	3,12	6,90	2,97
PI*	1,09	1,02	0,43	1,89	0,79	1,465	0,42
Шиллера–Пісарева*	0,35	0,31	0,13	0,86	0,185	0,46	0,20
PBI*	0,05	0	0	0,46	0	0,06	0,11

Примітка. * $p<0,05$ порівняно зі значеннями до лікування.
Тут і в табл. 2–5.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика гігієнічного та пародонтальних індексів у хворих з ХГП початкового та легкого ступеня тяжкості на тлі ЧПЛ типової форми без ураження СОПР, група 2а

Показник	Середнє	Me	Мін	Макс	Нижній квартіль	Верхній квартіль	Стандартне відхилення
			До лікування				
OHI-S	2,49	2,50	1,33	3,33	1,93	3,22	0,76
PMA	26,81	27,46	17,70	34,50	22,38	31,30	5,65
PI	1,70	1,64	0,90	2,44	1,29	2,22	0,54
Шиллера–Пісарева	1,62	1,60	1,06	2,20	1,34	1,92	0,37
PBI	0,39	0,33	0,15	0,82	0,21	0,52	0,23
			Після лікування				
OHI-S*	0,35	0,33	0,16	0,50	0,24	0,50	0,14
PMA*	4,57	4,08	2,22	8,05	2,84	6,26	2,06
PI	1,45	1,39	0,43	2,44	1,00	2,00	0,66
Шиллера–Пісарева*	0,27	0,24	0,13	0,48	0,17	0,37	0,12
PBI*	0,03	0,03	0	0,11	0	0,05	0,03

терапії – 4,65 та 5,75 % відповідно. Одержані показники свідчать про зниження ступеня вираженості запалення в пародонті у хворих підгруп 2б і 3б з перевагою клінічних показників у бік їх нормалізації у хворих підгрупи 3б ($p<0,05$).

Пародонтальний індекс (PI) характеризує тяжкість запально-деструктивних змін у пародонті. Значення медіан цього показника у хворих 1-ї групи та підгруп 2а і 3а (табл. 1, 2, 4) складали 1,25; 1,64 та 1,46 балів до лікування і 1,02; 1,39 та 1,50 балів після лікування відповідно. У хворих підгруп 2б і 3б (табл. 3, 5) медіани цього індексу складали 1,93 та 2,14 балів до лікування і 1,72 та 1,88 балів після лікування від-

Таблиця 3. Порівняльна характеристика гігієнічного та пародонтальних індексів у хворих з ХГП початкового та легкого ступеня тяжкості на тлі ЧПЛ типової форми без ураження СОПР, група 2б

Показник	Середнє	Me	Мін	Макс	Нижній квартіль	Верхній квартіль	Стандартне відхилення
До лікування							
OHI-S	2,38	2,22	1,60	3,20	2,00	2,90	0,55
PMA	28,06	27,09	19,50	39,30	21,03	34,72	7,65
PI	2,01	1,93	1,12	2,80	1,77	2,40	0,53
Шиллера–Пісарева	1,69	1,53	1,17	2,45	1,26	2,155	0,49
PBI	0,34	0,33	0,06	0,53	0,27	0,47	0,15
Після лікування							
OHI-S*	0,31	0,33	0,16	0,50	0,18	0,41	0,13
PMA*	4,73	4,65	2,89	6,89	3,56	5,82	1,39
PI	1,77	1,72	0,81	2,50	1,58	2,12	0,51
Шиллера–Пісарева*	0,28	0,27	0,17	0,41	0,21	0,35	0,08
PBI*	0,04	0,03	0	0,14	0	0,07	0,04

Таблиця 4. Порівняльна характеристика гігієнічного та пародонтальних індексів у хворих з ХГП початкового та легкого ступеня тяжкості на тлі ЧПЛ типової форми з ураженням СОПР, група 3а

Показник	Середнє	Me	Мін	Макс	Нижній квартіль	Верхній квартіль	Стандартне відхилення
До лікування							
OHI-S	2,80	2,90	2,20	3,20	2,63	3,00	0,31
PMA	26,27	24,91	17,20	37,68	19,265	33,47	7,82
PI	1,59	1,46	1,03	2,34	1,27	1,97	0,45
Шиллера–Пісарева	1,63	1,49	1,03	2,60	1,12	2,12	0,58
PBI	0,48	0,46	0,25	0,78	0,32	0,61	0,18
Після лікування							
OHI-S*	0,43	0,50	0,16	0,66	0,33	0,50	0,15
PMA*	4,02	3,63	1,04	7,57	3,12	5,04	1,94
PI	1,47	1,50	0,56	2,26	1,16	1,83	0,52
Шиллера–Пісарева*	0,24	0,21	0,06	0,45	0,15	0,34	0,13
PBI*	0,01	0	0	0,09	0	0,02	0,03

повідно. У хворих підгрупи 3б зменшення тяжкості патології пародонта значно перевищувало такий показник у хворих підгрупи 2б ($p<0{,}05$).

До лікування значення медіан проби Шиллера–Пісарева, яка ілюструє глибину запального процесу ясен, в 1-й групі та підгрупах 2а і 3а склали 1,38; 1,60 та 1,49 балів, після лікування – 0,31; 0,24 та 0,21 балів відповідно (табл. 1, 2, 4). При цьому у хворих підгруп 2б і 3б медіани були 1,53 і 1,88 балів до лікування та 0,27 і 0,35 балів після лікування (табл. 3, 5). Після лікування в підгрупах 2б і 3б колір ясен став світло-коричневим з більш світлим відтінком у хворих підгрупи 3б ($p<0{,}05$).

Значення медіан індексу кровоточивості ясеневих сосочків (PBI) в 1-й групі та

Таблиця 5. Порівняльна характеристика гігієнічного та пародонтальних індексів у хворих з ХГП початкового та легкого ступеня тяжкості на тлі ЧПЛ типової форми з ураженням СОПР, група 3б

Показник	Середнє	Ме	Мін	Макс	Нижній квартіль	Верхній квартіль	Стандартне відхилення
			До лікування				
OHI-S	2,83	2,90	1,60	3,80	2,73	3,00	0,60
PMA	33,18	30,85	26,92	43,93	29,18	37,29	5,89
PI	2,18	2,14	1,69	2,72	1,87	2,50	0,37
Шиллера–Пісарева	2,09	1,88	1,66	2,81	1,80	2,44	0,42
PBI	0,65	0,61	0,2	1,18	0,53	0,78	0,28
			Після лікування				
OHI-S*	0,55	0,33	0,16	1,33	0,33	0,81	0,39
PMA*	5,52	5,75	0,07	9,09	4,07	7,68	2,96
PI*	1,84	1,88	1,38	2,54	1,46	2,08	0,40
Шиллера–Пісарева*	0,37	0,35	0,18	0,54	0,29	0,49	0,12
PBI*	0,03	0	0	0,23	0	0,02	0,08

підгрупах 2а і 3а складали 0,32; 0,33 та 0,46 балів до лікування і 0; 0,03 та 0 балів після лікування відповідно (табл. 1, 2, 4). У хворих підгруп 2б і 3б медіани цього індексу складали 0,33 та 0,61 балів до лікування і 0,03 та 0 балів після лікування (табл. 3, 5). В результаті лікування індекс кровоточивості був знижений в усіх клінічних підгрупах, при цьому у хворих 2б підгрупи спостерігалися окремі точечні кровотечі, у хворих підгрупи 3б кровоточивість ясен була відсутня ($p<0,05$).

Отже, встановлено, що комплекс лікувально-профілактичних заходів, таких як системна терапія ЧПЛ, професійна гігієна порожнини рота із застосуванням зубного еліксиру «Лізомукоїд», лікувально-профілактичної зубної пасти «Лакалут актив» та таблеток «Лісобакт», є більш ефективним для лікування ХГП на тлі ЧПЛ типової форми без пошкодження СОПР, ніж комплекс, який включає «Perio-AID» і «Лакалут актив».

У хворих з пошкодженнями СОПР більш ефективним є комплекс, який включає системну терапію ЧПЛ, професійну гігієну порожнини рота із застосуванням зубного еліксиру «Лізомукоїд», лікувально-профілактичної зубної пасти «Лакалут актив», призначення таблеток «Лісобакт» й аплікацію лізоцимуміщуючими плівками на вогнища пошкодження СОПР у порівнянні із стандартним комплексом лікування ХГП на тлі ЧПЛ типової форми, який включає системну терапію ЧПЛ, ополіскувач «Perio-AID», «Лакалут актив» та аплікацію на вогнище пошкодження СОПР обліпихової олії.

Висновок

Проведене клінічне дослідження обгрунтовує позитивний вплив лізоцимуміщуючих лікарських засобів на тканини пародонта при поєднаному перебігу хронічного генералізованого пародонтиту початкового та легкого ступеня тяжкості і червоного плескатого лишаю типової форми. При цьому комплекс лікувально-профілактичних заходів повинен включати «Лізомукоїд», «Лісобакт», лізоцимуміщуючі плівки.

Список літератури

1. *Rossi L.* Clinical consideration and statistical analysis on 100 patient with oral lichen planus / L. Rossi, S. Colonsanto // Minevra Stomatol. – 2000. – Vol. 49 (9). – P. 393–398.

2. *Sugermann P. B.* Oral lichen planus: cause, diagnosis and management / P. B. Sugermann, N. W. Savage // Aust. Dent. J. – 2002. – Vol. 47. – P. 290–297.

3. Пародонтология / Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхаг, Клаус Ратейцхаг ; пер. с нем. / под ред. проф. Г. Н. Барера. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.

4. *Грудянов А. И.* Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М. : Мед. информ. агентство, 2009. – 336 с.

5. *Петрова Л. В.* Клиника, патогенез и лечение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. … докт. мед. наук / Л. В. Петрова. – М., 2002. – 28 с.

6. *Рабинович О. Ф.* Методы диагностики и местного лечения заболеваний слизистой оболочки рта (красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит, декубитальные язвы) / О. Ф. Рабинович, Е. Л. Эпельдимова // Стоматология. – 2005. – № 3. – С. 58–63.

7. *Баранник Н. Г.* Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. К вопросу об этиопатогенезе / Н. Г. Баранник // Вестник стоматологии. – 1995. – № 1. – С. 14–17.

8. *Довжанский С. И.* Красный плоский лишай / С. И. Довжанский, Н. А. Слесаренко Н. А. – Саратов : Изд-во Саратовск. ун-та, 1990. – 176 с.

9. *Esmaili N.* Oral lichen planus: frequency and clinical feature / N. Esmaili, H. Emami Rasavi // J. Eur. Acad. Dermatol. Vener. – 2003. – Vol. 17, Suppl. 3. – P. 286.

10. Oral lesions in patients with lichen planus / S. Persic, L. L. Mihic, J. Budimir, M. Situm [et al.] // Acta clinica Croatica. – 2008. – № 47 (2). – P. 91–96.

11. *Левицкий А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса, 2005. – 37 с.

12. Клинико-лабораторная оценка эффективности препарата «Лисобакт» в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом / Л. Ф. Сидельникова, П. В. Сидельников, А. В. Видерская, И. А. Воловик // Совр. стоматология. – 2005. – № 1. – С. 49–52.

13. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

О.В. Елисеева, И.И. Соколова

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФЕКТИВНОСТИ ЛИЗОЦИМСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ

Разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий лизоцимсодержащие средства «Лизомукоид», «Лисобакт», лизоцимсодержащие плёнки. Было исследовано состояние ротовой полости у больных хроническим генерализованным пародонтитом начальной и лёгкой степени тяжести на фоне красного плоского лишая типичной формы до лечения и после него. Предложенный терапевтический комплекс является эффективным для лечения хронического генерализованного пародонтита на фоне красного плоского лишая типичной формы.

Ключевые слова: *хронический генерализованный пародонтит, красный плоский лишай, лизоцимсодержащие средства.*

O.V. Yeliseeva, I.I. Sokolova

DETERMINATION OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF LYSOZYME CONTAINING MEDICINE IN THE PATIENTS WITH CHRONICLE GENERALIZED PERIODONTITIS TOGETHER WITH ORAL LICHEN PLANUS

The complex of medical and preventive measures that includes lysozyme containing medicine such as «Lizomukoid», «Lisobakt», lysozyme containing films has been worked out. The state of the oral cavity of the patients with chronicle generalized periodontitis of a initial and light degree together with oral lichen planus of a typical form has been examined before and after the treatment. The proposed therapeutic method turned to be most effective for treatment of CGP together with OLP of a typical form.

Key words: *chronicle generalized periodontitis, oral lichen planus, lysozyme containing medicine.*

Поступила 10.10.11

УДК 616.31-002.157.2-02-022.7:612.017.1

Е.Н. Рябоконь, Е.И. Бодня, Н.Н. Савельева*

Харьковский национальный медицинский университет
**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ АФТОЗНЫЙ СТОМАТИТ – СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПАРАЗИТАРНОЙ ИНВАЗИИ

Анализ научной литературы и результаты, полученные в ходе клинико-иммунологических исследований, позволяют углубить наши представления об этиологии и патогенезе хронического афтозного стоматита. Рассмотрены предположения об аллергической природе данного заболевания на фоне паразитарной инвазии.

Ключевые слова: *хронический рецидивирующий афтозный стоматит, паразитозы, аллерген.*

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) – одна из наиболее сложных проблем в стоматологии, обусловленная трудностями в диагностике и лечении. ХРАС характеризуется частым рецидивированием высыпаний на слизистой оболочке полости рта (СОПР) и обычно сопровождается нарушением целостности эпителия, местной воспалительной реакцией и выраженным болевым синдромом, ухудшающим качество жизни пациентов [1–5]. Для этого заболевания характерно появление на СОПР единичных или множественных афт.

Афта – язва, имеющая округло-овальное очертание, покрыта плотным фибринозным налётом желтоватого цвета, с гиперемированным ободком по периферии. Налёт при поскабливании не снимается, при его удалении образовавшийся дефект эпителия начинает кровоточить.

По данным зарубежных авторов [6, 7], ХРАС характеризуется тремя основными проявлениями:

• малые афты (афты Микулича) располагаются преимущественно на слизистой оболочке губ, щёк, дна полости рта, а также на кончике и нижней поверхности языка; размер их – не более 10 мм в диаметре, частота встречаемости 70–80 %;

• большие афты (некротический периаденит СОПР, или болезнь Сеттона) локализуются преимущественно на малых слюнных железах, встречаются у 10–15 % больных;

• герпетиформные язвы – множественные афты округлой формы, размером 1–3 мм, разбросаны по всей слизистой оболочке, встречаются довольно редко (5–10 % всех случаев).

Особенностью ХРАС являются частые рецидивы, возникающие с периодичностью от нескольких дней до месяца. Несмотря на большой выбор противовоспалительных, антимикробных, иммунокоррегирующих и кератопластических препаратов для лечения данного заболевания, эффективного метода его лечения на сегодняшний день не существует.

В ходе исследований на протяжении многих лет учёными выдвигаются различные предположения о решающей роли определённых факторов, доминирующих в патогенезе ХРАС и предрасполагающих к возникновению этого заболевания.

Многие исследователи допускают, что триггерным фактором в возникновении ХРАС являются функциональные расстройства в деятельности пищеварительного тракта, печени, центральной и вегетативной нервных систем, хроническое воспаление носоглотки и др. О роли органов пищеварения в патогенезе афтозного стоматита свидетельствуют данные исследователей, обнаруживших его у многих больных, страдавших различными болезнями пищеварительного тракта, а также экспериментальные данные относительно печёночной патологии [8, 9].

Наиболее научно обоснованной является иммунная теория возникновения ХРАС, в соответствии с которой развитие афт связывают с нарушением клеточного и гуморального иммунитета, как местного, так и общего. Автором [10] установлено, что при ХРАС накапливается депрессия клеточной специфической защиты со снижением защиты и функциональной активности Т-лимфоцитов, увеличением количества Т-супрессоров, повышением IgG на фоне снижения уровня IgM сывороточного и секреторного IgA. Снижение показателей общего и местного иммунитета обусловливает рецидивирующее упорное течение заболевания, а перекрёстная иммунная реакция объясняет образования афт в полости рта как результат нарушения баланса между организмом и бактериальной флорой [10, 11].

В попытке определения патогенеза ХРАС большинство современных авторов склоняются к аллергической природе этого процесса с существенным изменением иммунологической реактивности организма, указывая на роль аутоиммунных процессов, что подтверждается выявлением у больных антител к различной микрофлоре, обнаружением фиксированных в слизистой оболочке антител и иммуноглобулинов и т. п. [9, 12–14]. Поддерживая теорию аллергической природы ХРАС, И.Г. Лукомский и Н.В. Новак [15] еще в 1956 г. указывали на то, что у этого заболевания в качестве аллергена могут быть пищевые продукты, зубные пасты, глисты и продукты их жизнедеятельности, лекарственные вещества.

Практический опыт врачей, а также предположения учёных о возможно существующей связи между ХРАС и паразитарной инвазией в организме больного подтолкнуло стоматологов и паразитологов к исследованиям в этой области.

За последние десятилетия накоплен клинический и экспериментальный материал, показавший, что при поражениях гельминтами страдают не только органы, в которых они непосредственно паразитируют, но и весь организм хозяина [16, 17]. Так, И.Л. Бабий и Е.А. Калашникова [18] в своих наблюдениях указывают на то, что при ХРАС в анамнезе жизни пациентов имеют место сопутствующие или перенесённые хронические заболевания органов пищеварения, кишечные инфекции, в том числе гельминтозы.

Паразитозы – широко распространённые заболевания, которые часто оказываются последними в цепи дифференциально-диагностического мышления врача, хотя в структуре заболеваемости они занимают второе место после гриппа и острых респираторных заболеваний. На сегодняшний день известно более 500 видов паразитов человека, которые постоянно или временно используют организмы других видов в качестве среды обитания или источника питания. В зависимости от вида возбудителя, его локализации в организме человека, интенсивности заражения, общего состояния инвазированного, его реактивности гельминтозы протекают по-разному – от субклинических до тяжелейших форм заболеваний с летальными исходами. Особенностью большинства паразитов является хроническое течение заболевания, связанное с длительным присутствием возбудителя в организме и многократными повторными заражениями.

Пищеварительный тракт, гепатобилиарная система, почки, лёгкие, сердце, мышцы, глаза, ротовая полость – органы-мишени, где паразиты в том или ином виде вмешиваются в их работу, нарушая полноценное функционирование.

По своей локализации гельминты подразделяются на просветные (кишечные) и тканевые. Однако при некоторых кишечных гельминтозах тканевая фаза соответствует начальному миграционному периоду болезни (аскаридоз, анкилостомидозы).

Наиболее часто паразиты обитают в органах пищеварения. Поэтому наблюдаемые в клинической практике расстройства со стороны пищеварительного тракта могут являться в ряде случаев замаскированными формами паразитарной болезни [19].

К наиболее массовым паразитарным заболеваниям относятся: энтеробиоз – 725,83 на 100 тыс., аскаридоз – 158,03 на 100 тыс., трихоцефалёз – 35,44 на 100 тыс. и т. д.[20] По данным экспертов ВОЗ, ежегодно в мире лямблиозом заражается 200 млн человек, клинически выраженными формами страдают около 500 тыс. человек [20].

По оценкам ВОЗ, гельминтозами органов пищеварения инфицирована четвёртая часть населения Земли. Кишечные гельминтозы, располагаясь в различных отделах пищеварительного тракта, патологически воздействуют на весь человеческий организм (таблица). Гельминты вызывают механическое повреждение тканей, способствуют проникновению в организм инфекции и развитию воспалительного процесса, могут индуцировать общую интоксикацию, анемии, гиповитаминоз, пищеварительные дисфункции и сенсибилизацию организма с последующим формированием аллергиче-

Виды кишечных гельминтозов

Гельминтозы	Тонкая кишка		Толстая кишка	
	паразитоз	возбудитель	паразитоз	возбудитель
Нематодозы	Аскаридоз Трихостронгилоидоз Стронгилоидоз	Ascaris lumbricoides Trichostrongylus sp. Strongyloidosis stercoralis	Трихоцефалез Энтеробиоз	Trichocephalus trichiura Enterobius vermicularis
Цестодозы	Тениаринхоз Тениоз Дифиллоботриоз Гименолепидоз карликовый Гименолепидоз крысиный Дипилидиоз	Taeniarhynchus saginatus Taenia solium Diphyllobothrium latum Hymenolepis nana Hymenolepis diminuta Dipillidium caninum		
Протозоозы	Лямблиоз	Lambliasis intestinalis	Бластоцистоз	Blastocystis hominis

ских реакций. Гельминты вызывают дисбиоз (дисбактериоз) кишечника, угнетают нормальную кишечную микрофлору и ослабляют местный иммунитет пищеварительного тракта [1, 13, 21].

Наиболее общим патологическим воздействием всех гельминтов является аллергизация организма и подавление иммунного ответа. Так, например, автор исследования [14] отмечает, что через 6 месяцев после лечения, вызванного патологическим воздействием кишечной цестоды гименолапедоза у 43 пациентов, полного восстановления показателей иммунитета не произошло ни у одного из них. Кроме прямого патологического действия, поражение населения паразитозами из-за довольно частого развития вторичного иммунодефицита приводит к частому возникновению и более тяжёлому течению других заболеваний. Так, наряду с кишечными проявлениями при паразитарной инвазии наблюдаются такие симптомы, как макулопапулёзные и уртикарные высыпания, афтозные язвы СОПР, а также артриты различной этиологии [16, 22].

В ходе исследований, проводимых кафедрой терапевтической стоматологии ХНМУ совместно с кафедрой паразитарных и тропических болезней ХМАПО, было обследовано 42 пациента с кишечными гельминтозами и лямблиозом, у 18 из которых были диагностированы афтозные поражения СОПР. Клинические исследования выявили у этих больных паразитарную инвазию в виде лямблиоза, аскаридоза, энтеробиоза и микст-инвазию, а иммунологические исследования подтвердили дисбаланс в иммунной системе в большей или меньшей степени выраженности. Его наиболее характерными чертами являются лимфопения, обеспеченная недостаточностью популяции общих Т-лимфоцитов ($CD3^+$), субпопуляций Т-хелперов ($CD4^+$), Т-лимфоцитов с цитотоксическими свойствами ($CD8^+$), их сниженная ФГА-индуцированная пролиферативная способность. Фагоцитарное звено иммунитета больных также отличается снижением функциональных характеристик лейкоцитов: ослабленной поглотительной активностью клеток и сниженной способностью к продукции активных форм кислорода, о чём свидетельствовали показатели спонтанного и индуцированного НСТ-теста. В гуморальном звене подавляющего большинства больных, независимо от выявленного патогена и стадии заболевания, обращает на себя внимание недостаточная концентрация IgA в сыворотке крови и повышение уровня IgE.

При изучении цитокинового статуса больных с паразитарной инвазией было установлено повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) на фоне достоверного уменьшения концентрации противовоспалительных факторов сыворотки крови (ИЛ-10). Такой цитокиновый дисбаланс, безусловно, способствует поддержанию перманентной воспалительной реакции организма. Помимо этого, о текущем воспалении свидетельствует и выраженный рост количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также нарушение синтеза компонентов комплемента.

Значительная часть иммунодефицитных состояний, в том числе вызванных паразитозами, сопровождается аллергиями.

К инфекционным аллергенам относят простейших и гельминтов. Такой же точки зрения придерживается и Ю.А. Копанев [17], считая аллергенами продукты жизнедеятельности условно-патогенной микрофлоры и паразитов. При этом, по его мнению, особо сильными аллергенами являются токсины гельминтов. Аллергены прямо или опосредованно раздражают тучные клетки, что приводит к выбросу гистамина и соответственно к аллергической реакции. В дальнейшем гистамин накапливается, развиваются сенсибилизация к определённым антигенам и вторичные иммунные реакции. Происходит перестройка иммунной системы на синтез IgE [17, 23]. Следует заметить, что в ряде случаев хронических гельминтозов воспалительно-аллергический процесс, катализируемый продуктами гельминтов и сопровождающийся активацией моноцитарно-макрофагальных клеток, секретирующих в межклеточное пространство медиаторы воспаления – эйкозаноиды $ПГЕ_2$, $ЛТА_4$, $ЛТС_4$, ФАТ и др., а также активные формы кислорода, оксид азота, различные гидролитические ферменты, приводит к вторичному повреждению клеток и межклеточных структур, что является новым стимулом к воспалению. Таким образом, в результате постоянного притока свежих моноцитов-макрофагов в зону воспаления, их активации и высвобождения ими медиаторов воспаление приобретает затяжное (хроническое) течение.

Часто факторы воспаления, способные модифицировать макромолекулы и изменять их антигенный спектр, а также повышать экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках, вовлечённых в воспалительный процесс, могут выступать в роли главных индуктивных факторов развития аутоиммунных процессов. Аутоиммунные реакции способны агрессивно влиять на собственные ткани организма и вызывать их деструкцию. В этом случае они придают заболеванию более тяжёлый характер течения и торпидность к традиционному лечению [24].

Рассматривая афтозные поражения СОПР как проявление выраженной аллергизации и/или аутоиммунного процесса при кишечных гельминтозах и лямблиозе, следует отметить, что большинство аллергических проблем в организме человека начинается в пищеварительном тракте. Более 90 % всех антигенов, с которыми контактирует человек, находятся в кишечнике. Там же находятся и основные элементы противоаллергической защиты, так как кишечная стенка содержит огромное количество иммунной ткани. Именно это позволяет считать кишечник одним из ключевых органов иммунной системы. При нарушениях в составе микробной биоплёнки, покрывающей на всем протяжении слизистую оболочку кишечника, нарушается барьерная функция, вследствие чего из кишечника начинают поступать токсины и антигены, ставшие аллергенами [17].

Многочисленные исследования клиницистов доказывают, что при нарушениях в пищеварительном тракте наблюдаются поражения СОПР различного характера: отёчность языка, ощущение сухости в полости рта, глоссит, хейлит, гингивит, стоматиты и пр. Изучение стоматологического статуса взрослого контингента, страдающего заболеваниями пищеварительного тракта, показало высокую интенсивность поражения зубов кариесом, воспалительными заболеваниями пародонта и патологическими изменениями со стороны СОПР у данных пациентов [25].

Ротовая полость как начальный отдел пищеварительного тракта прежде всего подвержена воздействию агрессивных факторов, обусловленных патологическими процессами в этих отделах, в данном случае происходящих под влиянием паразитарной инвазии. Негативное воздействие паразитозов не ограничивается только механическим травмирующим поражением пищеварительного тракта. Вследствие длительного присутствия и поглощения паразитами витаминов и микроэлементов (витамины А, Е, $В_1$, $В_{12}$, С, фолиевая кислота, железа) в организме человека происходит нарушение обменных процессов, развиваются гиповитаминоз, анемия.

В ходе экспериментальных исследований под руководством О.Я. Бекиша [26] было установлено, что все названные витамины были обнаружены в тканях исследуемых гельминтов, паразитирующих в человеческом организме. Эти витамины гельминты получают из кишечного содержимого или тканей хозяина. Может ли считаться случайным совпадением тот факт, что этот же ряд витаминов играет определяющую роль в защите СОПР и её регенерации?

Ряд ученых связывают возникновение ХРАС [5, 27, 28] с недостаточностью витаминов группы В, а также дефицитом железа, фолиевой кислоты и витамина С [6, 27, 28]. Развивающийся глубокий гиповитаминоз С считают одним из пусковых механизмов многочисленных метаболических нарушений. Как известно, на фоне гиповитаминоза С прежде всего угнетается процесс коллагенообразования, а следовательно, развитие грануляционной ткани [29].

Рассматривая вторичный иммунодефицит, нарушения в работе пищеварительного тракта, гиповитаминоз, аллергизацию организма как следствие паразитарной инвазии, следует отметить, что именно эти факторы на протяжении многих лет выдвигаются учёными в качестве определяющих в возникновении ХРАС.

Анализ научной литературы, клинические наблюдения даже при незначительном сроке нашей исследовательской работы дают нам возможность утверждать, что хроническое течение паразитозов вызывает разнообразные проявления в ротовой полости, выражающиеся в повреждении слизистой оболочки полости рта, в частности хронический рецидивирующий афтозный стоматит. Полученные результаты на данном этапе исследования позволяют считать, что именно паразитарная инвазия способствует развитию хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

Список литературы

1. *Сергиев В. П*. Значение паразитарных болезней в патологии человека / В. П. Сергиев, Н. А. Малышев, И. Д. Дрынов // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 1999. – № 4. – С. 4–9.

2. *Peretz B*. Major recurrent aphthous stomatitis in an 11-year-old girl: case report / B. Peretz // J. Clin. Pediatr. Dent. – 1994. – Vol. 18 (4). – P. 309–312.

3. *Storck C*. Aphthae of the oral cavity: differential diagnostic considerations concerning a case report / C. Storck // Schweiz. Med. Wochenschr. – 2000. – Suppl. – 125. – P. 127S–130S.

4. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / I. Volkov, I. Rudoy, T. Freud [et al.] // J. Am. Board. Fam. Med. – 2009. – Vol. 22 (5). – P. 590–591.

5. Detection of human herpesvirus 7 in salivary glands / M. Yadav, S. Nambiar, S. P. Khoo, H. B. Yaacob // Arch. Oral. Biol. – 1997. – № 8. – P. 559–567.

6. *Boldo A*. Major recurrent aphthous ulceration: case report and review of the literature / A. Boldo // Conn. Med. – 2008. – Vol. 72 (5). – P. 271–273.

7. *Slomiany B. L*. Role of endothelin-1 and interleukin-4 in buccal mucosal ulcer healing: effect of chronic alcohol ingestion / B. L. Slomiany, J. Piotrowski, A. Slomiany // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – № 2. – P. 373–377.

8. *Боровский Е. В*. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон. – М. : МЕДпресс, 2001. – 320 с.

9. *Боровский Е. В*. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровский, А. Л. Машкиллейсон, Т. Ф. Виноградова. – М. : Медицина, 1984. – 400 с.

10. *Маскимовская Л. Н*. Использование даларгина для лечения рецидивирующего афтозного стоматита / Л. Н. Максимовская // Стоматология. – 1995. – № 4. – С. 15.

11. *Рабинович О. Ф*. Рецидивирующий афтозный стоматит: классификация, клинические формы и лечение. Ч. II / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Е. В. Вахрушина // Стоматология. – 2010. – № 3. – С. 76–80.

12. *Борисенко А. В*. Афтозные и вирусные заболевания слизистой оболочки полости рта : учеб. пособие / А. В. Борисенко, А. Ф. Несин. – К., 1996. – 64 с.

13. *Данилевський М. Ф*. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М. Ф. Данилевський, О. Ф. Нєсін, Ж. І. Рахній. – К. : Здоров’я, 1998. – 406 с.

14. *Чистенко Т. Н*. Гельминты и их роль в патологии человека / Т. Н. Чистенко // Мед. новости. – 1996. – № 2. – С. 20–25.

15. Заболевание слизистой оболочки рта и губ / Л. А. Цветкова, С. Д. Арутюнов, Л. В. Петрова, Ю. Н. Перламутров. – М. : МЕДпрес-информ, 2005. – 208 с.

16. *Бодня Е. И*. Адаптационная роль стрессорной реакции паразитарной этиологии у человека / Е. И. Бодня // Пробл. мед. науки та освіти. – 2000. – № 4. – С. 53–55.

17. *Копанев Ю. А*. Клинико-микробиологические особенности современного течения аскаридоза и энтеробиоза у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 27 с.

18. *Бабий И. Л*. Аллергические поражения и изменения слизистой оболочки полости рта при различных заболеваниях органов и систем у детей. Ч. III / И. Л. Бабий, Е. А. Калашникова // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – С. 97–99.

19. *Бронштейн А. М*. Гельминтозы органов пищеварения: кишечные нематодозы, трематодозы печени и ларвальные цестодозы (эхинококкозы) // А. М. Бронштейн, Н. А. Малышева // Независимое издание для практикующих врачей. – 2004. – № 4. – С. 208.

20. Паразитарные инвазии в практике врача педиатра / И. Б. Ершова, А. А. Мочалова, С. Н. Черкасова, Е. В. Чернова // Здоровье ребенка. – 2007. – № 2 (5). Режим доступа : http:www.mif-ua.com/archive/issue-664/article-756/print.html
21. Гельминтозы в клинической педиатрии: вопросы диагностики, терапии, профилактики / С. П. Кривопустов, Е. М. Щербинская, Е. А. Логинова [и др.] // На допомогу педіатру. – 2011. – № 4 (31). – С. 71–75.
22. *Бодня Е. И.* Роль паразитарных инвазий в развитии патологии органов пищеварения / Е. И. Бодня // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 56–62.
23. *Дранник Г. Н.* Современные представления о строении и функции иммунной системы. – Лекция № 1. Врожденный неспецифический (естественный) иммунитет / Г. Н. Дранник // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 85–101.
24. *Попов Н. Н.* Клиническая иммунология и аллергология / Н. Н. Попов, В. Ф. Лавров, Э. Н. Солошенко. – М. : Реинфор, 2004. – 624 с.
25. Состояние полости рта у больных воспалительными заболеваниями кишечника / Ю. М. Максимовский, Г. Н. Мдинаридзе, В. Г. Румянцев, М. Ю. Юрков // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2006. – № 4. – С. 17–21.
26. *Бекиш О. Я.* Принципы лечения и профилактики цестодозов человека / О. Я. Бекиш, В. Я. Бекиш, В. В. Побаржин [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси. – 2009. – Версия 1.02. Режим доступа: http://www.med.by/dmn/book.php?book=09-14-01
27. *Burgan S. Z.* Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan / S. Z. Burgan, F. A. Sawair, Z. O. Amarin // Saudi Med. J. – 2006. – Vol. 27 (3). – P. 381–384.
28. *Patil C. S.* MAPK signaling in oral-related diseases / C. S. Patil, K. L. Kirkwood // J. Dent. Res. – 2007. – № 9. – P. 812–825.
29. *Капустин К. М.* Стоматология. Конспект лекций / К. М. Капустин, Д. Н. Орлов. – М. : ЭКСМО, 2008. – 160 с.

Є.М. Рябоконь, К.І. Бодня, Н.М. Савєльєва

ХРОНІЧНИЙ РЕЦИДИВУЮЧИЙ АФТОЗНИЙ СТОМАТИТ – СТОМАТОЛОГІЧНИЙ ПРОЯВ ПАРАЗИТАРНИХ ІНВАЗІЙ

Аналіз наукової літератури, результати, отримані в ході клініко-імунологічних досліджень, дозволяють поглибити наші уявлення про етіологію і патогенез хронічного афтозного стоматиту. Розглядаються припущення про алергічну природу даного захворювання на тлі паразитарної інвазії.

Ключові слова: *хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, паразитози, алерген.*

Ye.N. Rjabokon, E.I. Bodnja, N.N. Saveleva

STOMATITIS AFTHOSA CHRONICA RECIDIVA – DENTAL MANIFESTATIONS PARASITIC INFESTATIONS

An analysis of scientific literature, the results obtained in the course of clinical and immunological studies can deepen our understanding of the etiology and pathogenesis of stomatitis afthosa chronica recidiva. We consider the assumption of an allergic nature of this disease on the background of a parasitic infestation.

Key words: *stomatitis afthosa chronica recidiva, parasites, allergies.*

Поступила 21.10.11

УДК 616.31.-053.5-084

Р.С. Назарян, Н.Н. Федак, Л.С. Кривенко
Харьковский национальный медицинский университет

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ

Рассмотрен новый метод гигиенического воспитания и обучения школьников. Путём анкетирования определён исходный уровень стоматологической просвещённости подростков и уровень знаний после проведения мультимедийной презентации, доказана эффективность проведённой работы.

Ключевые слова: *стоматологическая просвещённость, гигиена полости рта, обучающая программа, школьники.*

Заболевания полости рта относятся к группе наиболее распространённых среди детского и взрослого населения. Их развитию способствуют многие факторы общего и местного характера, среди которых немаловажное значение имеет низкая мотивация населения к предупреждению и лечению ранних стадий патологий [1, 2].

Во многих развитых зарубежных странах за последние полвека достигнуто значительное снижение распространённости кариеса зубов и заболеваний пародонта благодаря проведению различных профилактических программ [3]. В нашей стране применение коммунальных профилактических программ на сегодня ограничено [4].

Разработка программ профилактики для детей требует ясной картины не только стоматологического статуса данного контингента, но и учёта социально-психологических факторов, способствующих развитию патологий [5]. Особая роль в предупреждении стоматологических заболеваний отводится санитарному просвещению, однако гигиеническое воспитание населения является наиболее слабым звеном в осуществлении мероприятий по первичной профилактике [6]. В связи с тем, что низкая санитарная культура и отсутствие мотивации детей и взрослых к профилактике стоматологических заболеваний и гигиене полости рта до сих пор широко распространены [7], становится понятной важность исследований, направленных на изучение проблем стоматологической культуры. Актуальность настоящего исследования определяется высокой распространённостью стоматологических заболеваний и возможностью получения медицинского и социального эффекта при проведении научно обоснованных мероприятий по формированию у школьников различного возраста высокого уровня мотивации к сохранению здоровья полости рта [8].

Целью данного исследования стало определение уровня знаний детей в возрасте 14–15 лет о стоматологическом здоровье и навыках гигиены полости рта до и после проведения обучающей мультимедийной программы.

Материал и методы. Для получения информации был проведён социологический опрос детей в возрасте 14–15 лет о стоматологическом здоровье и навыках гигиены полости рта. Методом индивидуального анкетирования были опрошены 63 подростка (25 юношей и 38 девушек) до и после проведения обучающей мультимедийной программы, которая освещала необходимые гигиенические умения и навыки по уходу за полостью рта, важность здоровья зубочелюстной системы, а также основные аспекты стоматологической профилактики. Анкета включала 15 вопросов до проведения программы гигиенического воспитания и 10 вопросов после её проведения.

Результаты. Определение исходного уровня знаний путём анкетирования показало низкий уровень стоматологической просвещённости школьников. Согласно полученным данным, у подростков не сформированы правильные гигиенические навыки и отсутствуют элементарные знания в вопросах ухода за полостью рта.

Дать однозначный ответ на вопрос о количестве необходимых визитов к стоматологу не смогли 49 % школьников. Они считают, что достаточно посещать стоматолога при появлении жалоб. Чистят зубы с пяти лет 36 % респондентов, с четырёх – 32 %, что говорит об отсутствии необходимых знаний о гигиене и профилактике не столько у детей, сколько у их родителей.

Дети не обращают внимания на виды гигиенических средств, которыми пользуются. Большинство опрошенных затруднялись назвать марку или изготовителя зубной пасты и щётки, и только 7 % школьников вспомнили название зубной пасты. Большинство респондентов не знают, как часто необходимо менять зубную щётку, какими дополнительными предметами и средствами гигиены можно пользоваться и чем руководствоваться при их выборе.

Результаты анкетирования позволяют обратить внимание на ещё одну важную составляющую профилактики стоматологических заболеваний: гигиеническим знаниям и навыкам должен обучать врач-стоматолог. Регулярность чистки зубов, методики, гигиенические средства – все эти пути осуществления активной первичной профилактики грамотно и профессионально должен доносить до пациентов и родителей только врач (рис. 1).

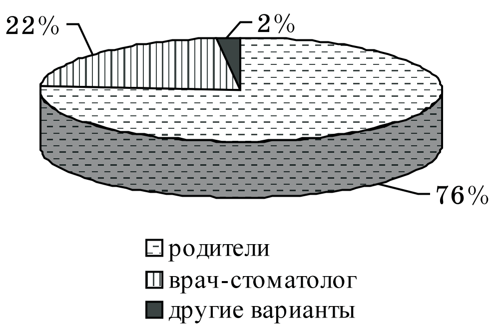


Рис. 1. Кто обучал Вас правилам чистки зубов?

В анкеты был включен вопрос об использовании компьютера в повседневной жизни, так как компьютерная техника является неотъемлемой частью образа современного подростка и активно внедряется в образовательный процесс. Опрос показал, что 91 % подростков пользуется компьютером ежедневно около 3 часов. Это является предпосылкой для внедрения компьютерных обучающих технологий в жизнь современного школьника.

Положительным моментом в ходе анкетирования явилось то, что большая часть опрошенных подростков предпочли бы получить специальные знания о стоматологическом здоровье и профилактике заболеваний зубов от врача-стоматолога (рис. 2).

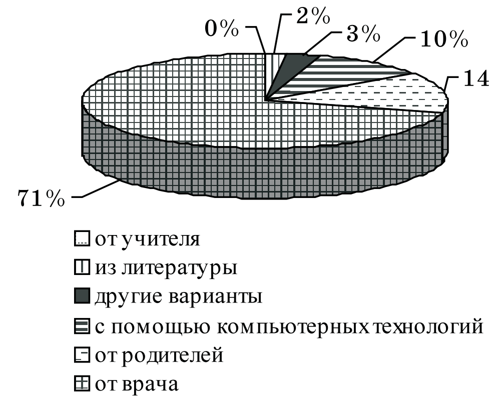


Рис. 2. Как бы Вы хотели получить информацию о заболеваниях зубов?

После проведения тематической мультимедийной презентации «Программа стоматологического просвещения» было проведено повторное анкетирование с целью определения эффективности выполненной работы по стоматологическому просвещению предложенным нами методом. По результатам опроса 91 % респондентов отметили важность презентации в получении знаний о физиологических процессах, происходящих в организме, а именно в полости рта; 6 % затруднялись определить значение полученной информации, и 3 % респондентов не восприняли информацию, считая её неважной. Также большинство опрошенных позитивно оценили обучающую мультимедийную программу, её насыщенность и ответили, что с лёгкостью смогут применить полученную информацию на практике, что являлось одной из главных задач проводимой работы.

Также нас интересовала доступность изложенного материала по гигиене полости рта и основным направлениям стоматологической профилактики. То, что только 3 % опрошенных подростков трудно восприняли предложенную информацию, не понимая её предназначения, а 91 % восприняли легко, говорит об эффективности проводимой работы среди данной возрастной категории с использованием именно такого обучающего материала.

В целом отмечалось позитивное отношение и заинтересованность подростков к предоставляемой информации и понимание того, что данная информация имеет непосредственное отношение к сохранению здоровья полости рта и организма в целом.

Выводы

Стоматологическая просветительная работа и обучение правилам гигиены полости рта является одновременно наиболее важным и слабым звеном в осуществлении мероприятий по первичной профилактике основных стоматологических заболеваний. Выявлен крайне низкий уровень санитарно-гигиенической культуры среди школьников 14–15 лет. После проведения мультимедийной обучающей программы по повышению уровня знаний в области профилактики заболеваний полости рта школьники усвоили основные гигиенические правила ухода за полостью рта. Отмечено значительное повышение интереса школьников к собственному здоровью полости рта.

Список литературы

1. *Коломыткина О. В.* Значение образовательной программы в повышении мотивации школьников к профилактике кариеса зубов / Н. А. Лунева, Е. Б. Маслак, О. В. Коломыткина // Нижегородск. мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 179–180.

2. Особенности подходов к индивидуальной профилактике стоматологических заболеваний у детей / Н. В. Морозова, Е. В. Басманова, В. В. Ломагин, К. В. Хроменкова // Стоматология детского возраста и профилактика стомат. заболеваний. – 2002. – № 3. – С. 82–84.

3. *John J. Clarkson.* A comparison of dental caries levels in two communities with different oral health prevention strategies stratified in different social classes / John J. Clarkson // J. Public Health Dentistry. – 2007. – Vol. 67. – Issue 1. – P. 1–7.

4. *Курякина Н. В.* Стоматология профилактическая (руководство по первичной профилактике стоматологических заболеваний) / Н. В. Курякина, Н. А. Савельева. – М. : Мед. книга, Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2003. – 288 с.

5. *Улитовский С. Б.* Индивидуальная гигиеническая программа профилактики стоматологических заболеваний / С. Б. Улитовский. – М., 2003. – С. 292.

6. *Лукиных Л. М.* Мотивированные формы гигиенического воспитания населения / Л. М. Лукиных // Актуальные проблемы стоматологии: научн. тр. / Рязанск. мед. ин-т. – Рязань, 1998. – С. 47–50.

7. *Никитина Л. И.* Гигиеническое состояние полости рта у подростков по результатам осмотра и анкетирования / Л. И. Никитина, Л. Г. Таранова // Матер. X Всерос. научн.-практ. конф. – М., 2003. – С. 347–348.

8. *Лунёва Н.А.* Отдача образовательной программы профилактики стоматологических заболеваний у ребят младшего школьного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Лунёва. – Волгоград, 2002. – 17 с.

Р.С. Назарян, Н.М. Федак, Л.С. Кривенко

ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ШКОЛЯРІВ

Розглянутий новий метод гігієнічного виховання та навчання школярів. За допомогою анкетування встановлені рівень стоматологічної обізнаності підлітків і рівень знань після проведення мультимедійної презентації, доведена ефективність виконаної роботи.

Ключові слова: *стоматологічна освіченість, гігієна порожнини рота, навчальна програма, школярі.*

R.S. Nazaryan, N.N. Fedak, L.S. Krivenko

WAYS OF UPGRADING OF LEVEL OF PRIMARY PROPHYLAXIS OF PUPILS' DENTAL DISEASES

In the article a new method of hygienic education of pupils is discussed. By means of interviewing it was determined level of teenagers' dental knowledge and education after multimedia presentation, was proved effectiveness of work.

Key words: *dental enlightenment, oral hygiene, tutorial system, adolescents.*

Поступила 30.05.11

ДО ЮВІЛЕЮ ШАНОВНОГО ВЧИТЕЛЯ

24 листопада 2011 року виповнилось 100 років з дня народження відомого лікаря-терапевта, видатного діагноста, яскравого педагога, талановитого вченого, доктора медичних наук, професора Арона Абрамовича Дубінського.

Арон Абрамович народився в місті Умань Київської губернії в родині вчителя музики. Після закінчення середньої школи працював текстильником, муляром, вчителем вечірньої школи. В 1932 р. вступив до лікувального факультету I Харківського медичного інституту, який закінчив з відзнакою у 1937 р. З 1937 до 1940 р. навчався в аспірантурі на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб. В грудні 1940-го захистив кандидатську дисертацію на тему «О клиническом определении артериального тонуса».

З 21 січня 1941 до 5 лютого 1946 р. А.А. Дубінський знаходився в спецвідрядженні Народного комісаріату охорони здоров'я СРСР в Монголії, де спочатку працював аймачним лікарем, а потім завідувачем терапевтичного відділення Центральної республіканської лікарні, начальником евакогоспіталю Міністерства охорони здоров'я Монгольської народної республіки, завідувачем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Монгольського державного університету. В серпні 1944 р. А.А. Дубінського Президією Малого Хуралу було нагороджено орденом Трудового Червоного Прапора за допомогу монгольському народу у створенні системи охорони здоров'я.

В 1946 р. після закінчення відрядження Міністерством охорони здоров'я СРСР А.А. Дубінського було направлено до Харківського медичного інституту, де він працював асистентом кафедри госпітальної терапії (1946–1947), а потім асистентом кафедри факультетської терапії (1947–1956). З лютого 1957 р. А.А. Дубінський – доцент кафедри госпітальної терапії. В 1965 р. успішно захистив докторську дисертацію на тему «Коронаросуживающий фактор сыворотки крови при стенокардии. (Клинико-экспериментальное исследование)». А.А. Дубінським за допомогою особисто розроблених біологічних тестів було вперше виділено активний коронарозвужуючий фактор сироватки крові, який в Інституті біохімії АМН СРСР був ідентифікований як термостабільний глікопротеїн. Це згодом було підтверджено німецькими вченими, які в 70-х рр. знайшли групу глікопротеїнів (кальмодулінів), що переносять іони кальцію в м'язи судин і, таким чином, регулюють їх тонус.

З 1966 до 1977 р. А.А. Дубінський був завідувачем кафедри факультетсько-госпітальної терапії санітарно-гігієнічного та педіатричного факультетів ХМІ, з 1977 до 1986 – професором-консультантом цієї ж кафедри.

Науково-дослідна робота А.А. Дубінського відзначалась глибиною досліджень, новаторством і практичною спрямованістю. Під його керівництвом були апробовані і вперше в Харкові впроваджені в практику охорони здоров'я численні методи лікування хворих, зокрема застосування анаболічних стероїдів при серцевій недостатності, бета-адреноблокаторів – при артеріальній гіпертензії, унітіолу – при ревматоїдному артриті, склеродермії, амілоїдозі, хворобі Альцгеймера, комбінації анаприліну, дігоксину і хлориду калію – при пароксизмах миготіння передсердь.

А.А. Дубінським вперше в Харкові була налагоджена й впроваджена в широку практику методика електроімпульсної терапії миготливої аритмії. Результати наукових досліджень, отриманих численними учнями А.А. Дубінського при виконанні кандидатських і докторських дисертацій, завжди впроваджувались в практику охорони здоров'я.

Новаторство, невтомна допитливість і вміння дивитися вперед, які були притаманні А.А. Дубінському, зберігались протягом всього його довгого життя. Вже в 90-х рр. Арон Абрамович освоїв комп'ютерні програми і створив для бібліотеки університету комплекс наукових спеціалізованих веб-серверів, які забезпечують інформаційну підтримку в мережі

Інтернет, зокрема веб-сайт, присвячений проблемі амілоїдозу. Розроблена ним проблемно-орієнтована бібліографічна база даних з проблеми хвороби Альцгеймера стала переможцем конкурсу «На створення нових і наповнення існуючих інформаційних веб-серверів в Україні».

Арон Абрамович був прекрасним педагогом і талановитим лектором. Його лекції завжди відрізняли логічність, новизна, оригінальність мислення, ерудиція. У нього органічно поєднувалась вимогливість викладача з людяністю і поважним ставленням до студентів. Сьогодні численні учні професора А.А. Дубінського – лікарі, науковці, професори – працюють в усіх куточках нашої країни та за її межами.

Велику увагу А.А. Дубінський приділяв лікувально-консультативній роботі, застосовував сучасні методи діагностики і досягнення медичної науки, доповнюючи їх своїми розробками. В пам'яті численних хворих Арон Абрамович зберігається як прекрасний діагност і висококваліфікований лікар-терапевт, якому вони завдячують своїм здоров'ям і життям.

В повсякденному житті Арона Абрамовича вирізняли порядність, скромність, людяність, безкорисність, доступність і простота у спілкуванні з колегами і студентами. Двері його кабінету і квартири завжди були відкриті для учнів і колег, він завжди з радістю ділився своїми ідеями, свій вільний час у період відпусток часто витрачав на допомогу дисертантам.

А.А. Дубінський виконував велику громадську роботу: був членом правління Харківського обласного товариства терапевтів, заступником голови науково-методичної комісії з медицини при обласному товаристві «Знання», членом правління Центрального лекторію.

Арон Абрамович пішов із життя 1 грудня 2001 року, але він назавжди залишиться в пам'яті учнів, колег і соратників, які з вдячністю згадують про спілкування з цією чудовою людиною.

Професор В.А. Капустник
Професор П.П. Гуйда