



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 4 (65), 2014

Експериментальна і клінічна медицина

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

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

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

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

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

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

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 10 від 23.10.14)

Підписано до друку 24.10.14
Ум. друк. арк. 14,375
Обл.-вид. арк. 16,50
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 14-3242

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

© Експериментальна і клінічна
медицина, 2014

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

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

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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

Харків • ХНМУ • 2014

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА

М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, В.В. Мясоедов. Применение микро-элементного комплекса для стимуляции заживления экспериментальных ран

І.А. Анчева. Імуногістохімічні особливості васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) в плаценті у жінок з дисфункцією плаценти та анемією

Т.М. Воробьева, А.В. Шляхова, Е.В. Веселовская. Влияние каннабиноидной зависимости на эмоциональное поведение и электрогенез мозга крыс

І.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Э. Прохач, С.В. Шутов, І.С. Громакова. β-адреноблокаторы в профилактике и лечении онкологических заболеваний

С.А. Дубина, О.К. Зенин. Сравнительный анализ точности фотограмметрии лицевого черепа с использованием прикладных программ Mathmask и Faceanalyser

Э.В. Карнаух. Фитоэстрогенные препараты Цимицифуги при климактерическом синдроме

Л.Т. Киричек, О.Н. Плитень, Л.Д. Попова, Р.О. Кальчук. Структурная реакция слизистой оболочки полости рта на действие стресс-протекторов при экспериментальном воспалении

Н.А. Клименко, Е.А. Руднева, О.А. Омельченко, Е.Ю. Литвиненко. Реакции поджелудочной железы при развитии в организме первично хронического иммунного воспаления

А.В. Литовченко, Н.И. Березка, Г.И. Губина-Вакулик, Е.В. Мирошниченко. Особенности течения репаративного хондрогенеза в разных условиях стимуляции механогенеза на модели хондромалиции

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

M.K. Adeyshvili-Syromyatnikova, L.P. Abramova, V.V. Myasoedov. Application of micro-element complex for stimulation of healing of experimental wounds

I.A. Ancheva. Immunohistochemical feature vascular-endothelial factor of growth (VEGF) in placenta for women with dysfunction of placenta and anemia

T.M. Vorobjova, A.V. Shlyahova, O.V. Veselovskaya. Influence of cannabinoid dependence in emotional behavior and electrogenesis of rats brain

I.A. Gromakova, P.P. Sorochan, N.E. Prokhach, S.V. Shutov, I.S. Gromakova. β-adrenoblockers in prevention and treatment of oncological diseases

S.A. Dubina, O.K. Zenin. Comparative analysis of accuracy of photogrammetry of facial skull with use of the applied Mathmask and Faceanalyser programs

E.V. Karnaukh. Cimicifuga's phytoestrogenic drugs for the treatment of climacteric syndrome

L.T. Kirichek, O.N. Pliten, L.D. Popova, R.O. Kalchuk. Structural response of oral mucosa for stress-protectors action in experimental inflammation

N.A. Klimenko, E.A. Rudnyeva, O.A. Omelshenko, E.Yu. Litvynenko. Pancreas reactions in primary chronic immuneinflammation in the body

A.V. Litovchenko, M.I. Berezka, G.I. Gubina-Vakulik, O.V. Miroshnichenko. Reparative chondrogenesis features in different conditions of stimulation of mechano-citogenesis at the model of chondromalacia

- С.Ю. Масловский, К.Н. Золотко, В.А. Панасенко, Н.И. Клочко, О.А. Трач.** Перспективы получения, выявления и применения индуцированных нейрональных клеток (Обзор литературы) 53
- S.Yu. Maslovsky, K.N. Zolotko, V.A. Panasenko, N.I. Klochko, O.A. Trach.** The outlook for manufacture, detection and application of induced neuronal cells (Review)
- В.В. Минухин, А.В. Сирица, О.Ю. Косилова, И.Ю. Садковская.** Оценка антибиотико-чувствительности клинических штаммов *Escherichia coli*, выделенных у больных перитонитом 61
- V.V. Minukhin, G.V. Siritsa, O.Yu. Kosilova, I.Yu. Sadkovska.** Assessment of antibiotic sensitivity of *Escherichia coli* clinical strains are isolated from patients with peritonitis
- Е.А. Павлова.** Состояние неспецифической клеточной и гуморальной иммунологической реактивности после иммунокоррекции у больных с пневмонией, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности 65
- Ye.A. Pavlova.** Condition of nonspecific cellular and humoral immunological reactivity after immunocorrection patients with pneumonia arisen on the background of chronic heart failure
- С.Н. Потанов.** Морфологическая характеристика семиномы яичек 70
- S.N. Potapov.** Morphologic characteristic of testes seminoma
- Д.В. Проняев.** Топографо-анатомічні характеристики матки плодів другого триместра 75
- D.V. Proniaiev.** Topographic-anatomical uterine characteristics of the second trimester fetuses
- Е.Н. Свидко, М.В. Останков, Т.Г. Дубрава, Н.А. Бондарович, Ю.А. Демин.** Состояние Т-клеточного иммунитета у кроликов с индукцией лимбальной недостаточности роговицы и после лечения 79
- K.N. Svidko, M.V. Ostankov, T.G. Dubrava, N.A. Bondarovich, Yu.A. Dyomin.** T-cell immunity status in rabbits with limbal stem cells deficiency in experiment and after treatment
- Л.І. Сімонова-Пушкар, В.З. Гертман, Л.В. Білогурова, С.М. Пушкар, А.Т. Гоні Сімеха.** Застосування фотодинамічної терапії в онкології (Сучасні можливості і перспективи) 85
- L.I. Simonova-Pushkar, V.Z. Gertman, L.V. Bi-logurova, A.T. Gony Simecha.** Use of photodynamic therapy in oncology (Modern possibilities and perspectives)
- Н.Г. Стрижельчик, Л.В. Яковлева.** Оцінка мутагенних властивостей нового лікарського препарату при дії на щурят різного віку 97
- N.G. Stryzhelchik, L.V. Iakovleva.** Research of mutagenois properties of new medicinal preparation on exposure to rats of different age
- С.В. Татарко.** Морфофункциональное состояние тимуса при разных по течению и этиологии видах воспаления 101
- S.V. Tatarko.** Morphofunctional state of thymus at different types of inflammation by etiology and course
- А.М. Федота.** Анализ динамики параметров брачно-миграционной структуры населения малых городов и сел Харьковской области 107
- A.M. Fedota.** Analysis of dynamics of marital and migration parameters in the small urban and rural populations of Kharkiv region
- А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко.** Патогенетическое обоснование использования натрия нуклеината для профилактики хронического воспаления 111
- A.N. Shevchenko, L.I. Kovalenko.** Pathogenic justification to use of sodium nucleate for the prophylaxis of chronic inflammation
- Т.В. Шканд, Н.А. Чиж, О.В. Наумова, Б.П. Сандомирский.** Характеристика цитодеструктивных процессов в зоне повреждения при экспериментальном некрозе миокарда у крыс 119
- T.V. Shkand, N.A. Chizh, O.V. Naumova, B.P. Sandomirskiy.** Characteristics of cyto-destructive processes in damage zone at experimental myocardial necrosis in rats

ТЕРАПІЯ

О.В. Герасименко. Порівняльне дослідження лікарських призначень антигіпертензивної терапії в Україні та Іраку

S.L. Matveyeva. Comparative study of thyroid state in new cases of pulmonary tuberculosis and tuberculosis cases treated previously

О.Б. Пікас. Спектр жирних кислот ліпідів у плазмі крові хворих на інфільтративний туберкульоз легень

В.В. Погорелов, В.И. Жуков, Н.Д. Телегіна. Влияние мельдония на окислительный метаболизм у больных с дискогенной радикулоишемией

Л.В. Распутіна. Діагностика хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

А.В. Чорномидз. Маркери ендотеліальної дисфункції у діагностиці ускладнень важкого панкреатиту

THERAPY

O.V. Gerasymenko. Comparative study of medical prescriptions of antihypertensive treatment in Ukraine and Iraq

C.L. Matveyeva. Порівняльна оцінка тиреоїдного статусу при вперше виявленому і раніше лікованому туберкульозі легень

O.B. Pikas. Fatty-acid spectrum of plasma lipids in suffering from infiltrative pulmonary tuberculosis

V.V. Pogorelov, V.I. Zhukov, N.D. Telegina. Influence of meldonium at oxidative metabolism in patients with discogenic radiculoischemia

L.V. Rasputina. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary heart disease

A.V. Chornomydz. Endothelial dysfunction markers in the diagnosis of complications severe pancreatitis

ГЕРАТРИЯ

Р.Н. Юлдашев, Н.Д. Косимова, О.С. Салохиддинов, Н.М. Ибрагимова, С.А. Кит'ян, А.У. Мирзаабдуллаходжиева, О.С. Юлдашева, С.Р. Ибрагимова, Х.Н. Нигматшаева. Распространенность хронических неспецифических заболеваний у долгожителей

GERIATRICS

R.N. Yuldashev, N.D. Kosimova, O.S. Salokhiddinov, N.M. Ibragimova, S.A. Kit'yan, O.U. Mirzaabdullahadzieva, O.S. Yuldasheva, S.R. Ibragimova, H.N. Nigmatshaeva. Prevalence of chronic heterospecific diseases for longlivers

ПЕДІАТРИЯ

А.Н. Беловол, А.Ф. Шипко, А.С. Сенаторова, Г.Р. Муратов. Совершенствование нефрологической помощи детям Харьковского региона

PEDIATRICS

A.N. Bilovol, A.F. Shipko, G.S. Senatorova, G.F. Muratov. Improvement of nephrological help to children of Kharkiv region

Н.В. Коновалова. Стратификация факторов кардиоваскулярного риска у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода и артериальной гипертензией в зависимости от генотипа eNOS

N.V. Konovalova. Stratification of cardiovascular risk factors in adolescents with diencephalic syndrome of puberty and arterial hypertension on the genotype eNOS

ПСИХІАТРИЯ

Н.А. Марута, А.Т. Яцина. Особенности клинико-психопатологической структуры депрессий у мужчин

PSYCHIATRY

N.O. Maruta, A.T. Yatsyna. Peculiarities of the clinical-psychopathological structure of depressions in male patients

А.А. Назарчук. Депрессии, коморбидные с тревожными расстройствами (Клинико-психопатологический анализ)

O.A. Nazarchuk. Depressions, which are comorbid with anxious disorders (Clinical-psychopathological analysis)

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

М.В. Макаренко. Оптимізація ведення вагітності і пологів при синдромі затримки росту плода

M.V. Makarenko. Optimization of conduct of pregnancy and labor at syndrome of fetus retardation 172

ХІРУРГІЯ

В.В. Бойко, С.В. Мороз, В.Н. Лыхман. Особливості предопераційної підготовки у больних перед резекціями прямої кишки з урахуванням можливості розвитку септичних ускладнень

V.V. Boyko, S.V. Moroz, V.N. Lihman. Features preoperative patients before resection of the rectum with the possibility of the development of septic complications 177

В.В. Бойко, Н.В. Тимченко, А.Н. Шевченко, В.Н. Лыхман. Нарушення моторної функції шлунково-кишкового тракту після оперативних втручань на товстій кишці

V.V. Boiko, N.V. Timchenko, A.N. Shevchenko, V.N. Lyhman. Disturbances in motor function of the gastrointestinal tract after surgical interventions on colon 182

УРОЛОГІЯ

В.М. Лісовий, А.І. Гарагатий, С.В. Андреев. Клінічна і антибактеріальна ефективність фотодинамічної антисептики в лікуванні гострого циститу

V.N. Lisovyi, A.I. Garagatiy, S.V. Andreev. Clinical and antibacterial effectiveness of photodynamic antiseptics perspectives in treatment of acute cystitis 187

В.І. Савенков. Особливості післяопераційного періоду у хворих на гідронефроз

V.I. Savenkov. Postoperative period features of patients with hydronephrosis 191

ТРАВМАТОЛОГІЯ

О.А. Кіра, В.О. Литовченко, М.Ю. Карпінський. Вибір фіксатора для остеосинтезу переломів кісток передпліччя у постраждалих з поєднаною торакальною травмою

O.A. Kira, V.O. Litovchenko, M.Yu. Karpynskiy. Choosing a lock for osteosynthesis of fractures of the forearm bones on injured combined with thoracic trauma 196

Д.Є. Петренко, М.М. Доляницький. Порівняльний аналіз інтенсивності болювого синдрому після вентрального та заднього коригувального спондилодезу у хворих на ідіопатичний сколіоз

D.E. Petrenko, M.M. Dolyanickiy. Comparison of pain syndrome intensity after anterior and posterior spinal fusion in patients with idiopathic scoliosis 200

СТОМАТОЛОГІЯ

Н.Н. Савельєва. Некоторые аспекты взаимосвязи между хроническим генерализованным пародонтитом, заболеваниями языка и паразитарной инвазией

N.N. Saveleva. Some aspects of the relationship between chronic generalized periodontitis, pathological conditions and parasitic language invasions 204

Н.С. Черних, В.П. Неспрядько, Н.В. Лисейко, В.В. Ботвинко, Е.Г. Терещук. Особливості розподілу сили прикусу конструкції замкових кріплень часткових знімних протезів з різним ступенем жорсткості із використанням вимірвальних плівок fuji prescale та системи tekscan

N.S. Chernykh, V.P. Nespryadko, N.V. Liseyko, V.V. Botvinko, E.G. Tereshchuk. Distribution of power structures bite zamkovih anchorage partial dentures the robustness using measurement films fuji prescale and systems tekscan 213

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SURGERY

UROLOGY

TRAUMATOLOGY

STOMATOLOGY

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

О.А. Шевченко, С.Б. Дорогань, В.В. Сотников, М.Г. Вершинін. Порівняльна оцінка суб'єктивного дискомфорту працівників містоутворюючого підприємства і мешканців мономіста

ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

О.М. Проніна, В.В. Шевченко, С.І. Данильченко. Особливості викладання клінічної анатомії на кафедрі медицини надзвичайних ситуацій з оперативною хірургією та топографічною анатомією

ЮВІЛЕЇ

Ювілейна конференція

Професор В.Ф. Матвеева (к 110-летию со дня рождения)

SOCIAL MEDICINE

O.A. Shevchenko, S.B. Dorogan, V.V. Sotnikov, M.G. Vershynin. Comparative assessment subjective discomfort in the condition of core company for employees and residents from industry city

QUESTIONS OF TEACHING

O.M. Pronina, V.V. Shevchenko, S.I. Danilchenko. Specifics of teaching clinical anatomy at the department of emergency medicine with operative surgery and topographic anatomy

ANNIVERSARY

226 Jubilee conference

Professor V.F. Matvejeva (110 anniversary)

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-001.4-008.83 : 546.172.6

М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, В.В. Мясоедов
Харьковский национальный медицинский университет

**ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО КОМПЛЕКСА
ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАН**

Нанесение крысам экспериментальных ран вызывало существенное разбалансирование прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, который полностью не восстанавливался даже к концу наблюдений (30-е сутки). Применение микроэлементного препарата Эсмин у крыс с экспериментальными ранами уже к середине исследования (15-м суткам) обуславливало полную нормализацию перекисного окисления липидов и восстановление активности антиоксидантных ферментов в крови и коже крыс, что сопровождалось ускоренным заживлением ран в среднем на 7 дней (или на 26 %) по сравнению с нелечеными крысами контрольной группы.

Ключевые слова: раны, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты, микроэлементы.

Среди многих звеньев развития патологии при механическом повреждении тканей важное место занимает интенсивность процессов свободнорадикального окисления как определяющий механизм окислительного стресса [1, 2]. Активность свободнорадикальных процессов, в частности перекисного окисления липидов (ПОЛ), и состояние антиоксидантной (АО) защиты в организме при наличии механического повреждения тканей, а также возможность их коррекции в настоящее время остаются актуальными вопросами медико-биологических исследований [3].

Целью настоящей работы было изучение влияния микроэлементного препарата Эсмин на состояние ПОЛ и активность АО-ферментов в плазме крови и коже крыс на разных стадиях заживления экспериментальных ран.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 34 половозрелых белых крысах-самках массой 180–200 г. Раны размером 2×2 см наносили под тиопенталовым наркозом в нижней части спины животных на депилированную кожу. С первого дня нанесения раны крысам опытной группы ежедневно в течение 15 дней перорально вводили специальным зондом микроэлементный препарат

Эсмин в дозе 5 мг/кг массы тела (1 мг на крысу) на 1%-ном крахмальном геле. Эсмин представляет собой металлоорганический комплекс, включающий в себя ионы железа, меди, цинка, селена, марганца, кобальта, хрома, молибдена, ванадия, а также мефенаминую кислоту, которая образует с микроэлементами хелатные комплексы [4]. Крысы контрольной группы с нанесенной раной в те же сроки и в той же дозе получали перорально 1%-ный крахмальный гель. Все крысы содержались в индивидуальных клетках на стандартном рационе вивария. Крыс декапитировали под тиопенталовым наркозом.

На 15-е и 30-е сутки после нанесения раны в крови и коже крыс определяли содержание диеновых конъюгат (ДК) [5], ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) [6] и активность АО-ферментов – каталазы [7] и супероксиддисмутазы (СОД) [8]. Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятой методике [9]. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В период интенсивного заживления ран (15-е сутки) активность начальной фазы ПОЛ – образование полиненасыщенных ДК было достоверно повышено, и их содержание в крови в 1,6 раза

© М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, В.В. Мясоедов, 2014

превышало показатели интактной группы. Содержание ТБК-АП в этот период наблюдений также превышало нормальные значения на 35 % (табл. 1).

ные отличия от таковых у крыс нелеченного контроля.

Аналогичная картина изменений интенсивности ПОЛ и активности каталазы и СОД наб-

Таблица 1. Содержание ДК, ТБК-активных продуктов и активность АО-ферментов в крови крыс при заживлении ран ($x \pm Sx$)

Показатель	Интактная группа (n = 10)	Опытная группа		Контрольная группа	
		15-е сут (n = 6)	30-е сут (n = 6)	15-е сут (n = 6)	30-е сут (n = 6)
ДК, ммоль/мл	3,28±0,22	3,25±0,29 **p ₂ <0,05	3,16±0,27 **p ₂ <0,05	5,25±0,48 *p ₁ <0,05	3,76±0,39
ТБК-АП, мкмоль/мл	4,74±0,35	4,86±0,29 **p ₂ <0,0	4,12±0,35 **p ₂ <0,05	6,41±0,62 *p ₁ <0,05	5,24±0,43
Каталаза, усл. ед./л	3,24±0,31	3,08±0,15 **p ₂ <0,05	3,45±0,44 **p ₂ <0,05	1,88±0,28 *p ₁ <0,05	2,53±0,32 *p ₁ <0,05
СОД, усл. ед./мл	5,53±0,39	5,63±0,49	5,82±0,54	5,24±0,28	5,68±0,52

Примечание. * p₁ – достоверно относительно интактной группы; ** p₂ – относительно контрольной. Здесь и в табл. 2.

Активность каталазы к середине исследования (15-е сутки) резко падала и составляла всего 58 % нормальных значений. Функционирование другого АО-фермента – СОД не претерпевало изменений и находилось в пределах интактных значений.

К концу исследования (30-е сутки) содержание ДК и ТБК-АП в крови снижалось до верхних пределов нормы и составляло 115 и 111 % значений в интактной группе соответственно, но отличия были недостоверны.

В АО-защите к 30-м суткам отмечались признаки восстановления – активность каталазы хотя и повышалась до (2,53±0,32) усл. ед., все же оставалась достоверно ниже первоначального уровня и уровня у крыс интактной группы, а активность СОД полностью нормализовалась.

Применение препарата Эсмин способствовало уменьшению интенсивности процессов ПОЛ, и на 15-е сутки содержание дериватов перекисидации в крови леченных крыс соответствовало нормальным значениям, что было достоверно выше, чем у крыс контрольной группы. Активность АО-ферментов – каталазы и СОД также была достоверно выше, чем у крыс контрольной группы.

К 30-м суткам в крови крыс опытной группы наблюдалась полная нормализация изучаемых показателей, которые имели достовер-

людалась в коже экспериментальных крыс (табл. 2).

На 15-е сутки содержание перекисных продуктов в исследуемой ткани было достоверно выше показателей интактной группы. Активность АО-энзимов в коже снижалась в этот период для каталазы до 61 % (p < 0,05), а для СОД до 84 % нормальных значений.

К 30-м суткам в коже отмечалась тенденция к восстановлению исследуемых показателей. И хотя интенсивность ПОЛ и активность АО-фермента все еще отличались от нормальных значений, эти отличия были недостоверны.

Введение препарата Эсмин уже на 15-е сутки обуславливало полную нормализацию интенсивности ПОЛ в коже, о чем свидетельствовали уровни ДК и ТБК-АП, соответствовавшие значениям интактных крыс. Также полностью восстанавливалась активность каталазы и СОД. Такая динамика показателей сохранялась до конца исследования (30-е сутки), что сопровождалось ускоренным заживлением ран в среднем на 7 дней (на 26 %) по сравнению с нелечеными крысами контрольной группы.

Таким образом, полученные данные показали, что исследуемый микроэлементный препарат Эсмин обладает выраженным АО-действием, предотвращая чрезмерную актива-

Таблица 2. Содержание ДК, ТБК-активных продуктов и активность АО-ферментов в коже крыс при заживлении ран ($x \pm Sx$)

Показатель	Интактная группа (n = 10)	Опытная группа		Контрольная группа	
		15-е сут (n = 6)	30-е сут (n = 6)	15-е сут (n = 6)	30-е сут (n = 6)
ДК, ммоль/мл	5,63±0,48	5,85±0,63 ** $p_2 < 0,05$	4,71±0,45 ** $p_2 < 0,05$	8,52±1,06 * $p_1 < 0,05$	6,35±0,62
ТБК-АП, мкмоль/мл	4,87±0,24	5,08±0,52 ** $p_2 < 0,05$	4,47±0,52 ** $p_2 < 0,05$	6,99±0,75 * $p_1 < 0,05$	5,61±0,57
Каталаза, усл. ед./л	3,76±0,32	3,87±0,44 ** $p_2 < 0,05$	4,14±0,36 ** $p_2 < 0,05$	2,28±0,14 * $p_1 < 0,05$	3,14±0,31
СОД, усл. ед./мл	5,64±0,46	4,79±0,33	5,78±0,26	4,53±0,35 * $p_1 < 0,05$	5,28±0,41

цию процессов ПОЛ в тканях организма и восстанавливая АО-потенциал клеток. У крыс, получавших исследуемый препарат, наблюдалось эффективное блокирование липопероксидации на фоне сохранения активности АО-ферментов – каталазы и СОД.

Изучение механизмов развития оксидативного стресса и предотвращение его пагубных последствий путем применения АО-препаратов открывает новые перспективы медицинской науки.

Литература

1. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. – К. : «Чернобыльинтеринформ»; В 2 ч. – 1997. – 423 с.
2. Lubos E. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis / E. Lubos, D.E. Handy, J. Loscalzo // Front. Biosci. – 2009. – Vol. 13. – P. 5323–5344.
3. Bryan N.S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N.S. Bryan, K. Bian, F. Murad // Frontiers in Bioscience. – 2009. – Vol. 14. – P. 1–18.
4. Меньшиков В.В. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / В.В. Меньшиков. – М. : Медицина, 1987. – 460 с.
5. Львовская Е.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е.И. Львовская, И.А. Волчегорский // Вопр. мед. химии. – 1991. – № 2. – С. 37–39.
6. Малоновый диальдегид. Медицинские лабораторные технологии : справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – С. 100–101.
7. Барабой В.А. Методические особенности исследования перекисного окисления / В.А. Барабой, В.Э. Орел, И.М. Карнаух // Перекисное окисление и радиация. – К. : Наук. думка, 1991. – С. 52–75.
8. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
9. Бейли Н. Статистические методы в биологии / Н. Бейли. – М., 1962. – С. 260–275.

Выводы

1. Развитие раневого процесса вызывало повышение интенсивности липопероксидации в крови и коже экспериментальных крыс на фоне истощения антиоксидантной защиты организма.

2. Применение микроэлементного препарата Эсмин уже к середине исследования (15-м суткам) вызывало полную нормализацию состояния ПОЛ и восстановление активности каталазы и СОД в исследуемых тканях.

М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова, Л.П. Абрамова, В.В. М'ясоєдов

ЗАСТОСУВАННЯ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ЗАЖИВЛЕННЯ РАН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Нанесення щурам експериментальних ран викликало суттєве розбалансування прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, який повністю не відновлювався навіть до кінця спостережень (30-та доба). Застосування мікроелементного комплексу Есмін у щурів з експериментальними ранами вже у середині дослідження обумовлювало повну нормалізацію перекисного окиснення ліпідів і відновлення активності антиоксидантних ферментів в крові та шкірі щурів, що супроводжувалось прискореним заживленням ран у середньому на 7 днів (або на 26 %) у порівнянні з нелікованими щурами контрольної групи.

Ключові слова: рани, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні ферменти, мікроелементи.

М.К. Adeyshvili-Syromyatnikova, L.P. Abramova, V.V. Myasoedov

APPLICATION OF MICROELEMENT COMPLEX FOR STIMULATION OF HEALING OF EXPERIMENTAL WOUNDS

Causing the rats of experimental wounds was caused by substantial unbalance of prooxydant-antioxydant homeostasis which fully was not restored even by the end of supervisions (30th days). Application of microelement preparation of Esmin for rats with experimental wounds already to the middle of research (15th days) stipulated complete normalization of peroxide oxygenation of lipids and renewal of activity of antioxidant enzymes in blood and skin of rats that was accompanied speed-up healing of wounds on the average on 7th days (or on 26%) as compared to the untreated rats of control group.

Key words: wounds, peroxide oxygenation of lipids, antioxidant enzymes, oligoelements.

Поступила 02.06.14

УДК 618.36-06 : 616.155.194]-056.7-07-08

І.А. Анчева

Одеський національний медичний університет

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВАСКУЛЯРНО-ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ (VEGF) В ПЛАЦЕНТІ У ЖІНОК З ДИСФУНКЦІЄЮ ПЛАЦЕНТИ ТА АНЕМІЄЮ

Проведено імуногістохімічне дослідження мезенхімального фактора Vimentin і експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) в плацентах жінок, вагітність у котрих перебігала на фоні дисфункції й анемії. Показано, що при синтропії дисфункції плаценти та анемії процеси ангиогенезу порушуються більш виражено, ніж при ізольованому перебігу захворювання.

Ключові слова: вагітність, дисфункція плаценти, васкулярно-ендотеліальний фактор росту.

Загальновідомо, що здоров'я новонародженого в значній мірі визначається перебігом антенатального періоду [1, 2]. Дисфункція плаценти, на думку ряду авторів, зустрічається у 17–35 % вагітних. Цей патологічний стан при вагітності призводить до розвитку гіпоксії, затримки зростання і розвитку плода, а також до розвитку дистресу плода. Хронічна гіпоксія плода, у свою чергу, призводить до виникнення функціональних порушень з боку ЦНС новонародженого [3–6].

При залізодефіцитній анемії вагітних клінічно важливі морфологічні прояви синдрому плацентарної недостатності, що починаються з 13-го тижня гестації, локалізуються не тільки в хоральному дереві, але також у спіральних артеріях матково-плацентарної ділянки [4, 7, 8].

Васкулогенез – утворення і розвиток кровоносних судин з мезодермальних клітин-попередників, тоді як ангиогенез – це створення нових судин з уже існуючих. Обидва процеси мають вирішальне значення, тому що від них залежить ефективно транспортування кисню, нутрієнтів і виведення продуктів обміну речовин. Процеси васкулогенезу в плаценті починаються в кінці третього тижня вагітності, коли клітини мезенхіми в межах ворсин диференціюються в гемангіобласти, а потім частина з них трансформується в ендотеліальні клітини [9].

Порушення секреції проангіогенних і антиангіогенних факторів у плаценті може ста-

ти причиною порушення процесів ангиогенезу в ній, що, у свою чергу, призведе до дисфункції плаценти та ендотеліальних клітин. Зниження секреції проангіогенного фактора VEGF ендотеліальними клітинами плаценти може бути причиною порушення процесів ангиогенезу в плаценті [10, 11].

Провідну роль у розвитку судин плаценти відводять сімейству фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF), що включає різні ізоформи VEGF і плацентарний фактор росту (placenta growth factor – PLGF). VEGF є одним з найпотужніших і домінуючих проангіогенних факторів і найважливішим з описаних факторів ангиогенезу. Він забезпечує збереження вже наявних судин, сприяє появі структурних і функціональних порушень (наприклад, звивистості і підвищеної проникності), а також стимулює зростання нових судин.

Судинна мережа плаценти володіє пластичністю і динамічно змінюється протягом вагітності. Розвиток плаценти знаходиться під контролем різних цитокінів і ростових факторів, співвідношення яких змінюється в процесі вагітності [1, 12].

За даними ряду авторів, на ранніх етапах розвитку в порівнянні з третім триместром вагітності тканина плаценти виробляє більшу кількість проангіогенних факторів VEGF. До третього триместру спостерігається зниження експресії VEGF, але збільшується продукція ангиогеніну. У тканині плаценти, що без-

© І.А. Анчева, 2014

перервно розвивається, спостерігається переважання ангіогенних факторів, у той же час антиангіогенні фактори грають істотну роль у формуванні тканини плаценти, забезпечуючи гальмування ангіогенезу [13].

VEGF контролює всі стадії ангіогенезу, бере участь у формуванні первинних ендотеліальних трубок судин, а також збільшує життєздатність ендотеліальних клітин, захищаючи їх від апоптозу. VEGF виявився зручним молекулярним маркером зростання, дослідження експресії якого дає можливість оцінити активність ангіогенезу в тканині та прогнозувати розвиток судинної системи.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 ОНМедУ (м. Одеса) та патоморфологічного відділення ДУ «ІПАГ НАМНУ» (м. Київ).

Було досліджено по 10 плацент від жінок трьох груп: 1-ша – з фізіологічним перебігом вагітності і пологів; 2-га – вагітність яких перебігала на тлі анемії; 3-тя – вагітність яких перебігала з дисфункцією плаценти і анемією – 10 спостережень.

Пацієнтки усіх груп були обстежені згідно Наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги».

Усі пацієнтки народжували при доношених термінах вагітності під адекватним знеболюванням. Критеріями виключення були багатопліддя, прееклампсія, важка екстрагенітальна патологія пацієнток (цукровий діабет, захворювання серцево-судинної, дихальної і травної систем), природжені і спадкові захворювання плода.

Були використані імуногістохімічні методи дослідження.

Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії МКАТ мезенхімального фактора Vimentin. Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3%-вим розчином пероксиду водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1%-вого BSA, промивання в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигену Vimentin (фірма ДАКО, Данія) 1 год. Промивання в PBS-буфері і нанесення вторинних антитіл. Промивання в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин – пе-

роксидаза та інкубація протягом 30 хв, промивання і нанесення АЕС - хромоген розчину – інкубація від 5 до 20 хв до появи коричневого забарвлення.

Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії VEGF (фірма ДАКО, Данія). Протокол забарвлення і методика виконання такі ж самі, як і попереднього методу.

Розповсюдженість і інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах (від 0 до 3):

а) розповсюдженість: 0 – немає забарвлення; 1 – менше 10 % позитивно забарвлених клітин; 2 – більше 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин; 3 – гомогенне забарвлення більше 50 % клітин;

б) інтенсивність реакції: 0 – немає видимого забарвлення; 1 – слабе забарвлення; 2 – помірне забарвлення; 3 – виразне забарвлення.

Отримані дані обробили методами варіаційної статистики.

Результати. При імуногістохімічному дослідженні мезенхімального фактора Vimentin виявлена виражена інтенсивність експресії останнього в базальних мембранах судин ворсинки з ангіогенезом (рис. 1, 2).

Оскільки в проліферації ендотеліоцитів найбільш істотну роль грає один з факторів росту – васкулярно-ендотеліальний (VEGF), нами була вивчена інтенсивність експресії цього фактора в структурах плацентарного бар'єра. Результати дослідження показали, що при залізодефіцитній анемії відзначено нерівномірне збільшення експресії МКАТ даного фактора

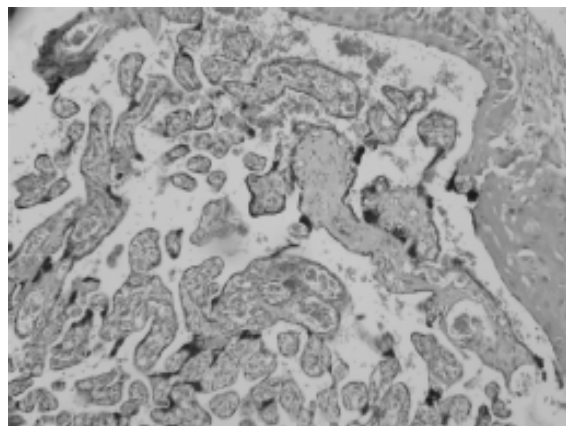


Рис. 1. Плацента жінки 2-ї групи.

Компенсаторні реакції в плаценті у вигляді збільшення спеціалізованих термінальних ворсин, а також ангіоматоз ворсин. Забарвлення гематоксилін-еозіном. Ок.10; Об.10

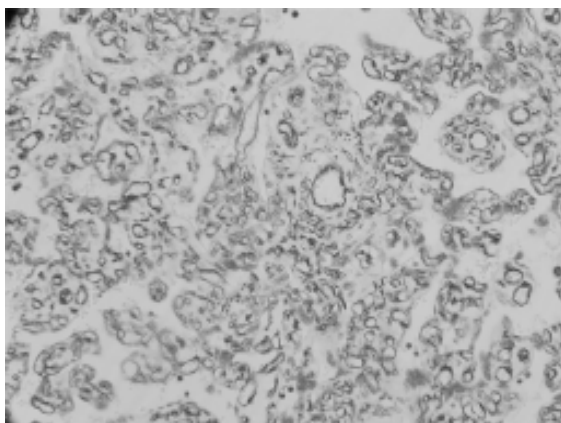


Рис. 2. Плацента жінки 3-ї групи. Експресія мезенхімального фактора з МКАТ до Vimentin 2–3 бали в базальних мембранах судин ворсинок з ангиогенезом. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії. Ок. 10; Об. 10

в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта (рис. 3), що свідчить про вираженість процесів компенсації у вигляді активації ангиогенезу.

Так, якщо у 1-й та 2-й групах експресія МКАТ не перевищувала 1 бал, то у 3-й групі у переважній більшості зразків рівень експресії відповідав 2–3 балам як у клітинах периферичного цитотрофобласта, так і в ендотелії судин.

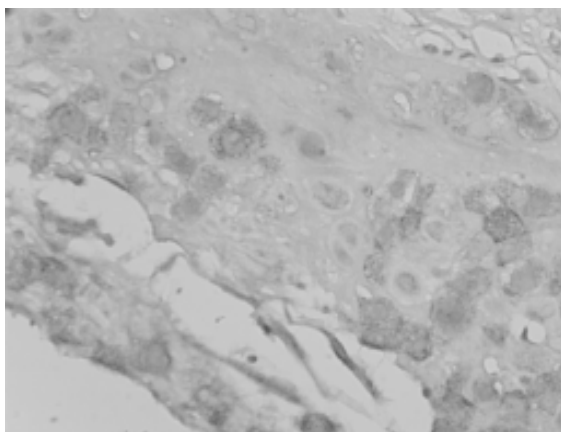


Рис. 3. Плацента жінки 2-ї групи. Інтенсивність експресії МКАТ до VEGF в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії. Ок 10; Об. 20

Спостерігається також нерівномірність експресії МКАТ до васкулярно-ендотеліального фактора зростання (VEGF)

в клітинах периферичного цитотрофобласта (рис. 4).

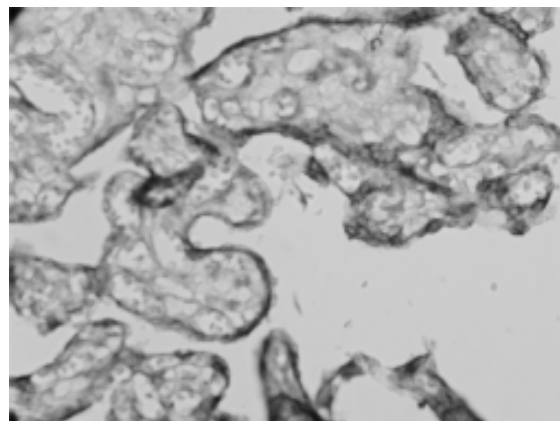


Рис. 4. Плацента жінки 3-ї групи. Нерівномірність експресії МКАТ до VEGF в клітинах периферичного цитотрофобласта. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії. Ок 10; Об. 20

Наведене свідчить на користь припущення, що при залізодефіцитній анемії у вагітних виникають компенсаторні реакції, спрямовані на покращення перфузії структурних елементів фетоплацентарного комплексу, в тому числі на активацію ангиогенезу.

Однак не можна виключити розвиток при цьому ендотеліальної дисфункції, яка може служити причиною розвитку структурних змін у плаценті, порушення процесів ангиогенезу і, як наслідок, розвитку плацентарної недостатності, пре- і постнатальної патології плода при вагітності, ускладненій гіпохромною залізодефіцитною анемією.

Висновки

1. Імуногістохімічне дослідження мезенхімального фактора Vimentin виявило виражену інтенсивність експресії останнього в базальній мембрані судин ворсинок з ангиогенезом.

2. Результати дослідження експресії МКАТ васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) свідчать про нерівномірне збільшення інтенсивності даного фактора в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта.

Перспективи подальших досліджень можуть бути пов'язані із дослідженням рівня експресії нітроксидсинтази в плаценті жінок, що страждали на дисфункцію плаценти та залізодефіцитну анемію протягом вагітності.

Література

1. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты / Д.И. Соколов, А.В. Колобов, М.В. Лесничия [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4–5. – С. 347–352.
2. Чайковская И.В. Эндотелиальная дисфункция и ее роль при патологических процессах / И.В. Чайковская, О.А. Семенова // Унів. клініка. – 2011. – № 7 (2). – С. 210–213.
3. Давиденко І.С. Проліферативна активність цитотрофобласта в хоріальних ворсинах при залізодефіцитній анемії вагітних у термін гестації 5–27 тижнів / І.С. Давиденко // Запорізький медичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 37–40.
4. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г.Т. Сухих, Е.М. Вихляева, Л.В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5 – С. 3–7.
5. Shin Y.J. Induction of vascular endothelial growth factor receptor-3 mRNA in glial cells following focal cerebral ischemia in rats / Y.J. Shin, J.S. Choi // J. Neuroimmunol. – 2010. – Vol. 229 (1–2). – P. 81–90.
6. Fetal cardiac output and its distribution to the placenta at 11–20 weeks of gestation / T. Vimpeli, H. Nuhtala, T. Wilsgaard, G. Acharya // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 33. – P. 265–271.
7. Давиденко І.С. Органометричні параметри плаценти при поєднанні залізодефіцитної анемії вагітних та хронічної плацентарної недостатності / І.С. Давиденко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 27–29.
8. Давиденко І.С. Морфологічна характеристика структур матково-плацентарної ділянки в різні терміни гестації при залізодефіцитній анемії у вагітних / І.С. Давиденко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. IV, № 3. – С. 49–53.
9. Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation / D.S. Charnock-Jones, P. Kaufmann, T.M. Mayhew // Placenta. – 2004. – Vol. 25. – P. 103–113.
10. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
11. Placental expression of VEGF family mRNA in adverse pregnancy outcomes / P.H. Andraweera, G.A. Dekker, J.A. Laurence, C.T. Roberts // Placenta. – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 467–472.
12. Roberts D. The vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor Flt-1(VEGFR-1) modulates Flk-1 (VEGFR-2) signaling during blood vessel formation / D. Roberts // A.J. pathology. – 2004. – Vol. 164. – P. 1531–1535.
13. Brouillet S. EG-VEGF controls placental growth and survival in normal and pathological pregnancies: case of fetal growth restriction (FGR) / S. Brouillet, P. Murthi, P. Hoffmann // Cell Mol Life Sci. – 2013. – Vol. 70 (3). – P. 511–525.

И.А. Анчева

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАСКУЛЯРНО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF) В ПЛАЦЕНТЕ У ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ПЛАЦЕНТЫ И АНЕМИЕЙ

Проведено исследование мезенхимального фактора Vimentin, а также экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в плацентах женщин, беременность которых протекала на фоне дисфункции и анемии. Показано, что при синтропии дисфункции плаценты и анемии процессы ангиогенеза нарушаются более выражено, чем при изолированном течении заболевания.

Ключевые слова: беременность, дисфункция плаценты, васкулярно-эндотелиальный фактор роста.

I.A. Ancheva

IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURE VASCULAR-ENDOTHELIAL FACTOR OF GROWTH (VEGF) IN PLACENTA FOR WOMEN WITH DYSFUNCTION OF PLACENTA AND ANEMIA

It were studied the mesenchymal Vimentin factor, as well as the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the placenta of pregnant women suffering from placenta dysfunction and anemia. There was shown that at syntropy of placenta dysfunction and anemia processes of angiogenesis violated more pronounced than an isolated diseases.

Key words: pregnancy, placenta dysfunction, vascular endothelial growth factor.

Поступила 03.06.14

УДК 616.831-008.447:615.015.6:612.821.8:599.323.4

Т.М. Воробьева, **А.В. Шляхова**, **Е.В. Веселовская**

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

ВЛИЯНИЕ КАННАБИНОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ЭЛЕКТРОГЕНЕЗ МОЗГА КРЫС

Проведено исследование влияния каннабиноидов на формирование агрессивного и подчинительного типов поведения и электрогенез лимбико-неокортикальных структур и медиальной обонятельной области мозга крыс. Выявлены нарушение пространственно-временного стереотипа поведения, смена агрессивного типа поведения на пассивный на фоне обогащения электрогенеза исследуемых структур мозга крыс генерализованными пароксизмами сложной структуры с инициацией развития в гиппокампе.

Ключевые слова: каннабиноидная зависимость, электроэнцефалограмма, поведение.

Известно, что каннабиноиды, содержащиеся в конопле, обладают психоактивными свойствами и вызывают состояние опьянения или эйфорию. Большинство людей, курящих марихуану, курят ее лишь эпизодически, от случая к случаю, но лишь часть из тех, кто курит марихуану ежедневно или почти ежедневно, попадают в зависимость от нее [1]. Эти люди испытывают симптомы отмены и имеют жалобы на беспокойство, нарушения сна, тошноту, снижение аппетита и потливость. Длительное употребление марихуаны вызывает стойкие нарушения структуры и функций головного мозга, приводя к потере памяти, когнитивным нарушениям, расстройствам личности и развитию агрессивности [2]. Наркозависимость рассматривают как физиологический процесс, изменяющий функционирование мозговой системы позитивного подкрепления. Прием веществ, вызывающих активацию в системе подкрепления, нарушает гомеостаз организма, что приводит к метаболическому стрессу и перестройке всех функциональных систем организма, формированию новой функциональной системы поведения, нового «рефлекса цели», который направлен на поиск и потребление наркотика [3]. Целью данной работы было исследование механизмов инициации и формирования агрессивного и подчинительного поведения крыс при моделировании каннабиноидной зависимости и участия эмоциогенной системы мозга и медиальной обонятельной области в этих процессах.

Материал и методы. Исследования проведены в хроническом эксперименте на 14 половозрелых крысах-самцах массой 210–250 г. Все эксперименты выполнены в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей». Модель каннабиноидной зависимости у крыс создавали в специальной установке (лабиринте) в течение 60 дней путем ежедневной 20-минутной принудительной ингаляции тлеющим каннабисом в одной из боковых камер лабиринта и вели наблюдение за поведением, двигательными и ориентировочно-исследовательскими реакциями, проявлениями пищевой и питьевой мотиваций. Наличие каннабиноидной зависимости подтверждали тестированием, которое проводили еженедельно начиная со 2-й недели окуривания. Вначале животных помещали в центр лабиринта и в течение 10 мин регистрировали количество побегов в камеру для окуривания, после чего в камеру дозированно подавали ингалянт и продолжали наблюдение за животными. Увеличение количества побегов в камеру для окуривания свидетельствовало о сформированной каннабиноидной зависимости. Для количественной оценки поведенческой активности крыс с каннабиноидной зависимостью были использованы модель сенсорного контакта и тест «перегородка» [4]. Для этого животных попарно размещали в клетки, разделенные на два равных отсека прозрачной перегородкой с отверстиями, ко-

© Т.М. Воробьева, А.В. Шляхова, Е.В. Веселовская, 2014

торая позволяла им видеть, слышать и воспринимать запахи друг друга, но предупреждала физический контакт. Тестирования проводили ежедневно с новым партнером во второй половине суток (с 14-го до 17-го часа). В течение 5 мин регистрировали показатели поведения крыс возле перегородки: латентный период первого подхода и число подходов к перегородке. Для инициации «зоосоциального конфликта» перегородку убрали и в течение 10 мин фиксировали успех или поражение каждой крысы в агрессивном столкновении. Для оценки поведения крыс в условиях клетки без перегородки использовали следующие показатели: латентный период перехода на территорию партнера, латентный период первой атаки, число и общее время атак. Вычисляли показатель интенсивности агрессии, как процентное соотношение общей продолжительности атак и времени от начала первой атаки до окончания тестирования. На основании данного показателя, с учетом поведения во время тестирования, крыс разделяли на агрессивный (агрессоры) и подчинительный (жертвы) типы. Затем животным стереотаксическим методом вживляли электроды в структуры лимбической системы мозга (дорсальный гиппокамп, ГППК), латеральный гипоталамус (ЛГТ), миндалевидный комплекс (МК) [5] и медиальную обонятельную область (МОО) [6]. Кортикальные электроды имплантировали эпидурально в лобно-теменную область, индифферентный – в кость лобной пазухи. На 4-й – 5-й день после операции регистрировали электрическую активность мозга крыс в состоянии лишения и при окурировании. ЭЭГ анализировали визуально. Результаты исследования обрабатывали статистически с использованием критерия Вилкоксона и критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Первой реакцией всех животных на принудительное окуривание тлеющим каннабисом было избегание ситуации. После первого сеанса окуривания животные были вялыми, малоподвижными и только спустя 10 мин в клетке для содержания начинали передвигаться, умываться, отряхиваться, принимать пищу. В последующие дни, при помещении в камеру для окуривания, крысы были беспокойны, у них отмечались активная реакция избегания ситуации с усилением физиологических отпращиваний и вегетативных реакций симпатической направленности, повышение судорожной готовности. На 9-й день во время окуривания у двух крыс отмечались нарушение координации движений, горбовидные позы. Постепенно увеличивалось количество крыс, которые подходили к отверстию и принимались к ингалянту, у них наблюдалась саливация, усиливались двигательные нарушения, судорожные реакции (отряхивание, навязанный груминг). После ингаляции тлеющим каннабисом в клетке для содержания крысы были беспокойны, пугливы, передвигались прыжками, у многих животных отмечалась жажда. В конце эксперимента в первые минуты окуривания животные также прятались в дальний угол от отверстия для подачи ингалянта, застывали, у отдельных крыс наблюдались судорожные реакции, при этом заторможенность крыс не была такой глубокой и длительной, как в первые дни ингаляции, затем, на протяжении сеанса окуривания, крысы подходили к отверстию с дымом и задерживались возле него.

Через две недели принудительного окуривания было проведено первое тестирование поведения животных на каннабиноидную зависимость в состоянии лишения и при подаче ингалянта. В состоянии лишения крысы демонстрировали выраженное ориентировочно-исследовательское поведение, но в камеру для окуривания заходила лишь одна крыса (будущая жертва). В первые минуты подачи ингалянта животные избегали дыма тлеющего каннабиса, перемещаясь в дальнюю камеру, у них отмечались судорожные отряхивания и груминг, заторможенность, но отдельные крысы (один будущий агрессор и три будущие жертвы) все же заходили в камеру, заполненную дымом, и на несколько секунд задерживались в ней. После кратковременного пребывания в данной камере у крыс наблюдалось изменение двигательного стереотипа, возникала жажда. По мере формирования каннабиноидной зависимости в свободном поведении в лабиринте животные характеризовались агрессивной направленностью зоосоциальных отношений; как у агрессоров, так и у жертв увеличивалось количество побегов в камеру для окуривания. На 6-й – 7-й неделе тестирования у крыс наблюдалось достоверное увеличение количества побегов и дли-

тельности пребывания в камере для окуривания до подачи ингалянта и резкое повышение данного показателя у крыс-агрессоров во время ингаляции тлеющим каннабисом, что может свидетельствовать о формировании зависимости с более активным влечением к каннабису у агрессоров (рис. 1, а, б).

До агрессивных столкновений у крыс-агрессоров латентный период первого подхода к перегородке был несколько длиннее, чем у крыс с подчинительным типом поведения. После первого агрессивного столкновения латентный период первого подхода к перегородке у всех крыс значительно вырос, и на

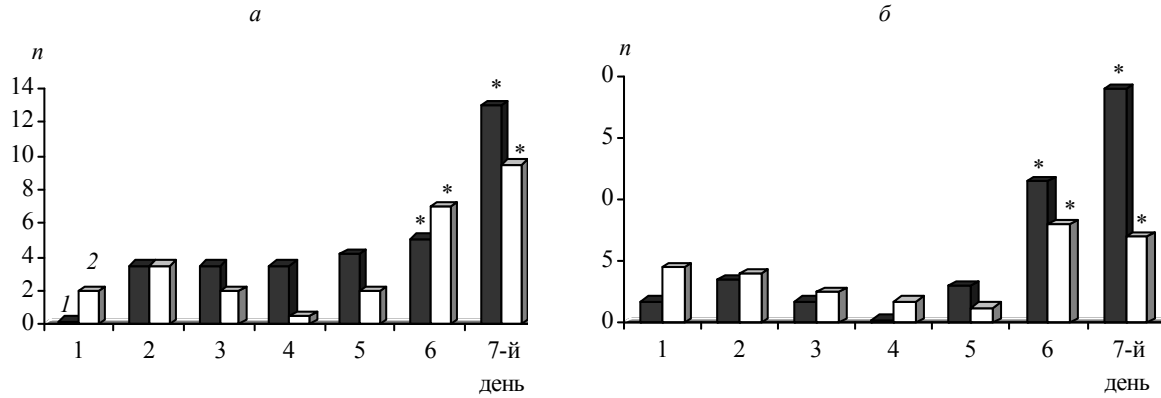


Рис. 1. Количество побегов в камеру для окуривания крыс с агрессивным (1) и подчинительным (2) типом поведения при тестировании на каннабиноидную зависимость до окуривания (а) и во время окуривания (б). * $p < 0,05$ по сравнению с 1-й неделей наблюдений

После формирования каннабиноидной зависимости исследовали поведение крыс при моделировании сенсорного контакта. На основании показателя интенсивности агрессии животные были разделены на агрессоров (43 % от общей группы животных) и крыс с подчинительным типом поведения (рис. 2), что совпадает с соотношением типов поведения в группе интактных животных [7].

3-й день эксперимента данный показатель оставался достоверно высоким. На 4-й день тестирования у крыс-агрессоров латентный период первого подхода к перегородке достоверно снизился в сравнении с предыдущим днем исследования и достоверно не изменялся до конца исследования. На 5-й – 7-й день наблюдений после поражений в агрессивных столкновениях крысы были заторможены, неактивны и долго не решались подойти к перегородке, о чем свидетельствует достоверное повышение латентного периода первого подхода к перегородке. Количество подходов к перегородке в 1-й день исследований у агрессоров и жертв было примерно одинаковым (рис. 3). Интересно отметить тот факт, что после первого агрессивного столкновения у крыс-агрессоров количество подходов к перегородке снизилось почти в два раза, а у жертв возросло, однако эти изменения не были достоверны. На 3-й день эксперимента у агрессоров количество подходов к перегородке повысилось и сохранялось на высоком уровне до конца исследований. У жертв на 3-й – 7-й день количество подходов к перегородке снижалось. Достоверное отличие латентного периода перехода и количество подходов к перегородке между крысами-агрессорами и жертвами отмечали на 5-й день тестирова-

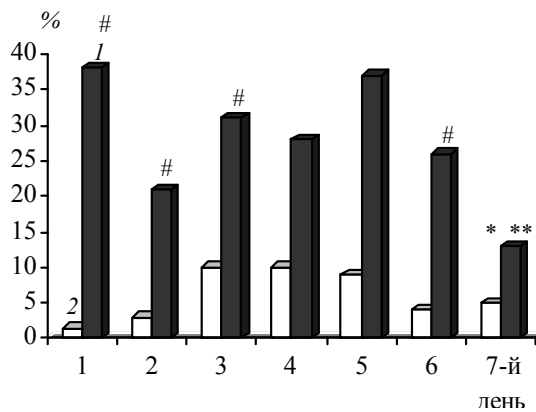


Рис. 2. Показатель интенсивности агрессии у крыс с агрессивным (1) и подчинительным (2) типом поведения. $p < 0,05$: * в сравнении с 1-м днем наблюдений, ** в сравнении с предыдущим тестированием, # в сравнении с группой животных подчинительного типа

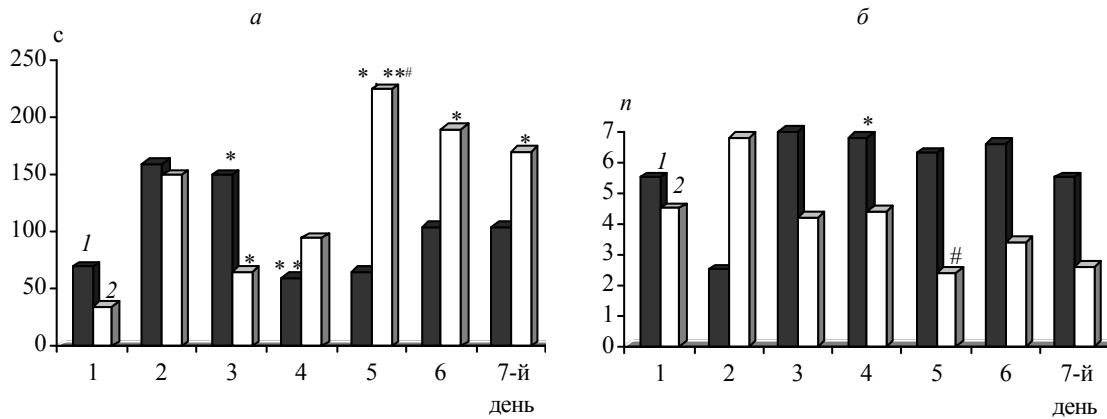


Рис. 3. Динамика изменений латентного периода первого подхода к перегородке (а) и количества подходов к перегородке (б) у крыс с агрессивным (1) и подчинительным (2) типом поведения в тесте «перегородка»:

1 – до агрессивных столкновений, 2–7 – после агрессивных столкновений; $p < 0,05$:

* в сравнении с исходными данными; ** в сравнении с предыдущим тестированием,

в сравнении с группой животных агрессивного типа

ния. После того как перегородку между двумя отсеками убрали, крысы-агрессоры сразу переходили на территорию партнера, тогда как жертвы долго оставались в нерешительности и лишь на 3-й минуте отваживались на этот шаг. На 3-й день у крыс подчинительного типа достоверно уменьшался латентный период перехода на территорию партнера в сравнении с исходным фоном, а у агрессоров минимальные значения данного показателя наблюдались на 6-й день тестирования. Следует отметить, что латентный период перехода на территорию партнера у крыс-агрессоров на протяжении всего исследования оставался на порядок ниже, чем у жертв (рис. 4). Латентный период первой атаки у агрессоров в день первого агрессивного столкновения был значительно короче, чем у жертв (рис. 5, а, б). У крыс-агрессоров отмечалась тенденция к повышению латентного периода первой атаки во все последующие дни эксперимента, кроме 6-го. У крыс подчинительного типа данный показатель достоверно изменялся в сравнении с предыдущим днем исследований: на 3-й день снижался, а на 4-й день повышался, на 5-й – 7-й – значения сохранялись на исходном уровне. Количество и общая продолжительность атак у крыс-агрессоров после первого агрессивного столкновения несколько снижались, что привело к снижению интенсивности агрессии в два раза, на 3-й – 5-й день отмечался волнообразный рост данных показателей с последующим достоверным сниже-

нием на 7-й день (рис. 2, 5). У жертв после первого агрессивного столкновения количество и общая продолжительность атак повышались, а на 4-й день отмечалось достоверное снижение исследуемых показателей по сравнению с предыдущим днем, при этом интенсивность агрессии на 3-й – 4-й день достигала максимума, а к концу эксперимента постепенно снижалась, что было также характерно и для агрессоров (рис. 3, 5).

Анализ ЭЭГ, зарегистрированных в состоянии лишения после 60 дней окуривания крыс тлеющим каннабисом, показал, что электрогенез исследуемых структур мозга был представлен смешанной медленноволновой актив-

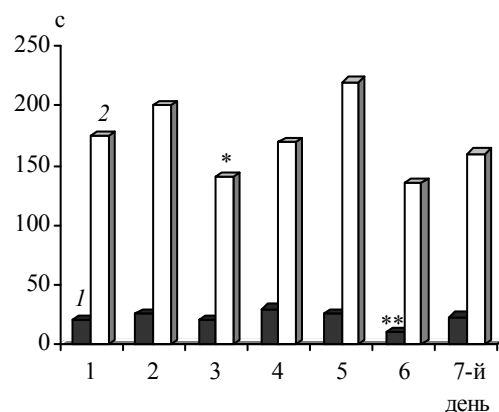


Рис. 4. Латентный период перехода на территорию партнера крыс с агрессивным (1) и подчинительным (2) типом поведения:

1 – до агрессивных столкновений,

2–7 – после агрессивных столкновений

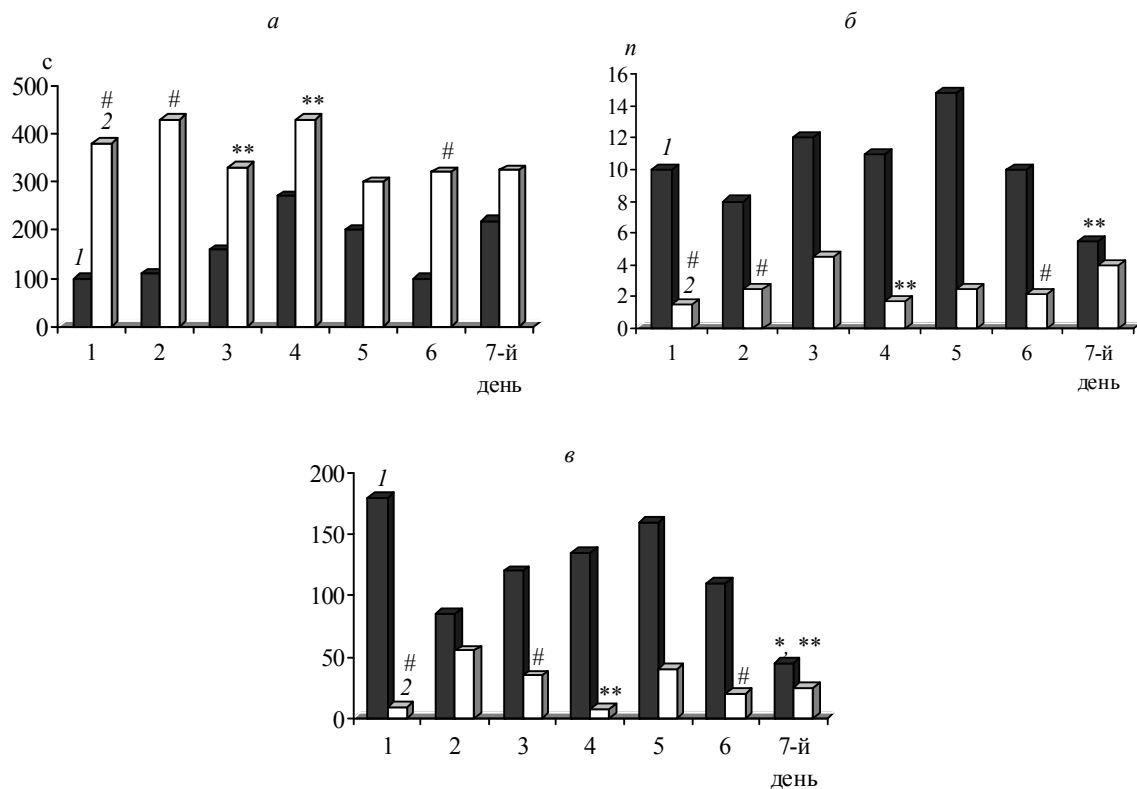


Рис. 5. Динамика агрессивного поведения крыс с агрессивным (1)

и подчинительным (2) типом поведения при агрессивных столкновениях:

a – латентный период атак; *б* – количество атак; *в* – общее время атак; 1 – до агрессивных столкновений,

2–7 – после агрессивных столкновений; $p < 0,05$; * в сравнении с исходными данными;

** в сравнении с предыдущим тестированием, # в сравнении с группой животных агрессивного типа

ностью с включением остроконечных волн и пиков, на ЭЭГ у 20 % крыс-агрессоров отмечались генерализованные пароксизмы сложной структуры с инициацией развития в гиппокампе (рис. 6, а). Как у агрессоров, так и у жертв в первую секунду ингалирования тлеющим каннабисом на ЭЭГ отмечался сдвиг электрогенеза в сторону десинхронизации во всех структурах с подавлением элементов судорожной и пароксизмальной активности (рис. 6, б). По мере подачи ингалянта отмечали перестройку ритмов в сторону синхронизации в неокортексе и лимбических структурах мозга, напоминающую о развитии медленного поверхностного и глубокого сна, хотя животные в это время сидели с открытыми глазами и не спали. Через 10 мин подачи ингалянта у крыс-агрессоров наблюдалось увеличение представленности высокоамплитудных острых волн, пиков преимущественно в ГППК, ГПТ и МК, в МОО увеличивалась выраженность высокочастотной активности амплитудой 50–60 мкВ (рис. 6, в). У крыс с

подчинительным типом поведения также регистрировали усиление элементов судорожной активности и развитие синхронных пароксизмов в МК и МОО. По мере регистрации эпохи генерализованной пароксизмальной активности у крыс-агрессоров увеличивались до 20 с, а также появлялись локальные пароксизмы на ЭЭГ всех крыс в ГПТ, МК и МОО. В некоторых случаях пароксизмальная активность первоначально развивалась синхронно в ГППК и неокортексе, с постепенным вовлечением в процесс ГПТ, МК и МОО. У отдельных животных отмечались синхронные пароксизмы в МК и МОО. Через 25 мин подачи ингалянта на ЭЭГ эмоциогенных структур мозга крыс, особенно агрессивного типа поведения, отмечались участки высокоамплитудной судорожной медленноволновой активности, соответствующей поверхностному сну и коротким эпизодам глубокого сна, которые перемежались длительными отрезками десинхронизации в неокортексе, МОО и регулярного ритма в ГППК, характерными для

парадоксального сна (рис. 6, г). Следует отметить, что данная электрическая активность мозга также сопровождалась пассивным бодрствованием (животные сидели неподвижно с открытыми глазами). Развитие парадоксального сна при дефиците медленно-волнового поверхностного и глубокого сна и позволяет высказать предположение в пользу галлюциногенного действия каннабиса. Продолжение регистрации ЭЭГ показало, что через 30 мин после ингаляции исчезала генерализованная пароксизмальная активность, снижалась представленность высокоамплитудных волн, пиков.

Таким образом, результаты исследований показали, что формирование каннабиноидной зависимости у крыс происходит длительно, с элементами избегания ситуации, с усилением физиологических отпавлений, вегетативных реакций симпатической направленности и агрессивного поведения. У крыс с подчинительным типом поведения зависимость формируется быстрее, о чем свидетельствует значительный рост количества побегов в камеру для окуривания при тестировании в ла-

биринте в первые дни эксперимента как до (ситуативная память, активный поиск), так и во время подачи ингалянта. У агрессоров зависимость формируется более длительно, проходит период резистентности (на 4-й день полное избегание ингалянта), однако имеет более злокачественный характер, о чем свидетельствует резкий рост количества побегов в камеру для окуривания в конце эксперимента, а также более длительное пребывание в ней. Исследование поведения крыс со сформированной каннабиноидной зависимостью в тесте «перегородка» свидетельствует о том, что изначально высокий показатель интенсивности агрессии у крыс-агрессоров к концу эксперимента достоверно снижался. У крыс-агрессоров отмечалось замедление времени реакции (длительные латентные периоды подхода к перегородке, достоверное снижение количества и общего времени атак), которое указывает на снижение функциональной подвижности нервных процессов, изменение чувствительности сенсорных систем к восприятию специфических сенсорных сигналов, инициирующих агрессивное поведение, а также

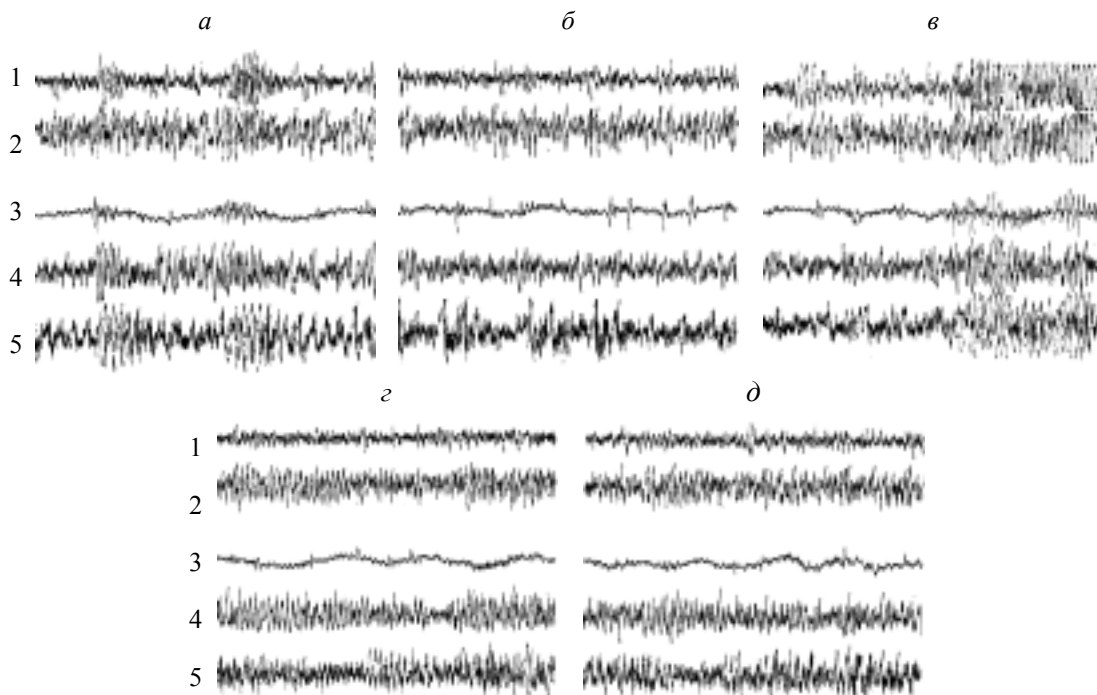


Рис. 6. Динамика электрической активности мозга крысы № 6 с агрессивным типом поведения со сформированной каннабиноидной зависимостью в состоянии лишения (а) и в процессе ингалирования тлеющим каннабисом (б, в, г, д):
1 – неокортекс, 2 – гиппокамп, 3 – гипоталамус, 4 – миндалевидный комплекс, 5 – медиальная обонятельная область

увеличение времени нарастания специфического возбуждения [8]. Следует отметить, что поведение крыс-агрессоров с каннабиноидной зависимостью в тесте «перегородка» было подобно поведению интактных жертв как следствие повышенной тревожности в сочетании с нарушением пространственно-временного стереотипа этологических реакций [9]. Во время ингаляции тлеющим каннабисом на ЭЭГ крыс, особенно агрессивного типа поведения, отмечалось усиление пароксизмальной и судорожной активности с нарастанием процессов синхронизации и развитием активности, напоминающей по своей структуре парадоксальный сон, что позволяет утверждать о галлюциногенном действии каннабиса.

Выводы

1. Формирование каннабиноидной зависимости у всех животных происходит длительно, но у крыс подчинительного типа быстрее, чем у крыс-агрессоров.

2. При исследовании в тесте «перегородка» у крыс-агрессоров выявлены нарушение пространственно-временного стереотипа поведения, смена агрессивного типа поведения на пассивный.

3. После формирования каннабиноидной зависимости электрогенез лимбико-неокортикальных структур мозга крыс обогащался остроконечными волнами и пиками с появлением генерализованных пароксизмов сложной структуры с инициацией развития в гиппокампе.

4. Во время ингалирования тлеющим каннабисом на ЭЭГ крыс, особенно агрессивного типа поведения, отмечалось усиление пароксизмальной и судорожной активности с нарастанием процессов синхронизации, с включением эпох ЭЭГ-активности, тождественной проявлениям парадоксального сна, что позволяет предположить галлюциногенное воздействие каннабиса.

Литература

1. Чурюканов М.В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы / М.В. Чурюканов, В.В. Чурюканов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 2. – С. 70–78.
2. Giuffrida A. The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control / A. Giuffrida, D. Piomelli // Chem. Phys. Lipids. – 2000. – Vol. 108. – P. 151–158.
3. Воробьева Т.М. Нейробиология вторично приобретенных мотиваций / Т.М. Воробьева // Международный мед. журнал. – 2002. – № 1. – С. 211–217.
4. Кудрявцева Н.Н. Сравнительная характеристика параметров агрессивной реакции мышей двух генотипов / Н.Н. Кудрявцева // ЖВНД. – 1988. – № 5. – С. 889–895.
5. Буреш Я. Электрографические методы исследования / Я. Буреш, М. Петрань, И. Захар. – М. : Изд-во иностр. лит-ры, 1962. – 466 с.
6. Воробьева Т.М. Электрографические корреляты эмоциональных механизмов формирования влечения к летучим органическим соединениям у крыс / Т.М. Воробьева, О.Г. Берченко, З.М. Бобрицкая // Укр. вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 1(30). – С. 248.
7. Шляхова А.В. Лімбіко-гіпоталамічні механізми агресивної поведінки (експериментальне дослідження) / А.В. Шляхова, О.В. Веселовська // Матер. наук.-практ. конф. «Експериментальна та клінічна ендокринологія», Харків, 9–10 лютого 2006 р. – Харків, 2006. – С. 107–108.
8. Менинг О. Поведение животных / О. Менинг. – М. : Мир, 1982. – 360 с.
9. Веселовська О.В. Особливості формування підлеглого типу поведінки щурів при агоністичних зіткненнях / О.В. Веселовська, А.В. Шляхова // Фізіологічний журнал. – 2007. – Т. 53. – № 2. – С. 41–47.

Т.М. Воробйова, А.В. Шляхова, О.В. Веселовська ВПЛИВ КАНАБІНОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ НА ЕМОЦІЙНУ ПОВЕДІНКУ ТА ЕЛЕКТРОГЕНЕЗ МОЗКУ ЩУРІВ

Досліджено вплив канабіноїдів на формування агресивного і підлеглого типів поведінки та електрогенез лімбіко-неокортикальних структур і медіальної нюхової ділянки мозку щурів. Виявлено

порушення просторово-часового стереотипу поведінки, зміна агресивного типу поведінки на пасивний на тлі збагачення електрогенезу структур мозку щурів, що досліджувалися, генералізованими пароксизмами складної структури з ініціацією розвитку в гіпокампі.

Ключові слова: канабіноїдна залежність, електроенцефалограма, поведінка.

T.M. Vorobjova, A.V. Shlyahova, O.V. Veselovskaya

INFLUENCE OF CANNABINOID DEPENDENCE IN EMOTIONAL BEHAVIOR AND ELECTROGENESIS OF RATS BRAIN

The effects of cannabinoids in the formation of aggressive and subordinating behaviors and electrogenesis in limbic-neocortical structures and medial olfactory area of the rat brain have been studied. A violation of the space-time pattern, a change of aggressive type of behavior to the passive type on the background of an electrogenesis enrichment of the investigated structures of rat brain by complex structure generalized paroxysmes with the initiation of development in the hippocampus have been revealed.

Key words: cannabinoid dependence, EEG, behavior.

Поступила 03.06.14

УДК 615.217.24:616-036.17

И.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Э. Прохач, С.В. Шутков, И.С. Громакова
ГУ «Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева НАМН Украины»,
г. Харьков

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Представлены данные эпидемиологических и клинических работ, в которых исследована связь между применением β-блокаторов и развитием и прогрессированием злокачественных новообразований, а также рассмотрены результаты экспериментальных исследований, описывающие эффекты комбинированного применения β-блокаторов и стандартных методов противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: β-блокаторы, онкологические заболевания, прогрессирование, метастазирование, противоопухолевая терапия.

Многочисленные доклинические исследования показали, что активация β-адренергических рецепторов опосредует множественные клеточные процессы, вовлеченные в прогрессирование и метастазирование опухолей, включая экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, ангиогенез и иммунные противоопухолевые ответы. Это позволило предположить, что блокаторы этих рецепторов могут препятствовать возникновению опухолей и ограничивать прогрессирование сформированных опухолей. В настоящем обзоре представлены эпидемиологические и клинические работы, посвященные исследованию эффектов β-блокаторов в отношении развития и прогрессирования злокачественных новообразований, а также описаны экспериментальные подходы к изучению эффектов сочетанного применения β-блокаторов и стандартных методов противоопухолевого лечения.

β-БЛОКАТОРЫ И РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Увеличенные уровни медиаторов стресса, катехоламинов рассматривают в качестве этиологических факторов различных типов опухолей, в связи чем было высказано предположение о потенциальной роли β-блокаторов в снижении частоты онкозаболеваний. Данные о частоте встречаемости различных типов опухолей у принимавших β-блокаторы лиц представлены во многих ретроспективных популяционных исследованиях. M. Algazi

et al. [1] сообщили о сокращении случаев всех типов опухолей у пациентов, принимавших β-блокаторы. Защитный эффект β-блокаторов показан также в отношении определенных типов опухолей. Встречаемость трижды негативного рака грудной железы среди принимавших β-блокаторы женщин в постменопаузе, по результатам исследования E. Botteri et al. [2], была в два раза ниже, чем у не принимавших препарат женщин. Длительное наблюдение исследователей G. Nkontchou et al. [3] показало снижение встречаемости гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с компенсированным вирусным гепатитом при длительном приеме β-блокаторов. У принимавших β-блокаторы пациентов отмечено также снижение риска развития рака простаты [4, 5]. Вместе с тем, рядом авторов не обнаружено связи между использованием β-блокаторов и риском развития опухолей. L. Jansen et al. [6] установлено отсутствие связи между заболеваемостью колоректальным раком и использованием какого-либо подкласса β-блокаторов после корректировки по факторам, способным принципиально повлиять на результаты исследования. Кроме того, эти авторы установили позитивную связь между длительным применением β-блокаторов и риском IV стадии колоректального рака.

Метаанализ 70 рандомизированных испытаний, включавших 324 168 пациентов, не показал связи риска развития рака с применением какого-либо класса антигипертензивных препаратов, включая β-блокаторы [7].

© И.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Э. Прохач и др., 2014

РЕЦИДИВИРОВАНИЕ, МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ И СМЕРТНОСТЬ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАВШИХ β -БЛОКАТОРЫ

Рак грудной железы. Многочисленные исследования влияния применения β -блокаторов на исход заболевания проведены у больных раком грудной железы. В ретроспективном исследовании D. Powe et al. [8], включавшем 466 больных раком грудной железы, показано значительное снижение частоты развития метастазов и рецидивирования опухоли и 71%-ное сокращение 10-летней опухолевоспецифической смертности. В исследовании P. Ganz et al. [9], в котором использованы данные наблюдения 1779 женщин, включенных в канцер-реестр организации Kaiser Permanente в Северной Калифорнии, установлено, что женщины, принимавшие β -блокаторы, имели 14%-ное сокращение риска рецидивирования рака грудной железы и 24%-ное сокращение риска опухолевоспецифической смертности при отсутствии снижения смертности от всех причин. В исследовании A. Melhem-Bertrandt et al. [10] было ретроспективно рассмотрено 1413 пациенток с раком грудной железы, которые получали неоадьювантную химиотерапию. Использование β -блокаторов сопровождалось значительно более длительным безрецидивным выживанием у всех пациенток, включая пациенток с трижды негативным раком. Однако величины ответа опухолей на лечение не были связаны с использованием β -блокаторов. T. Vargon et al. [11] показали, что принимавшие пропранолол пациентки реже имели инвазивные опухоли (T4), метастазы в лимфоузлы и отдалённые метастазы (N2/N3/M1) при установлении диагноза рака грудной железы. Кроме того, более длительное использование пропранолола было связано с меньшим количеством T4-опухолей, что предполагает возможность зависимых от дозы эффектов. В то же время не установлено существенной разницы между частотой случаев T4 или N2/N3/M1-опухолей и опухолевоспецифической смертности у применявших ателолол пациенток и сопоставимых больных, не использующих препарат. β -адренергические противоопухолевые механизмы, как известно, в существенной мере опосредованы иммунными механизмами и, в частности, непосредственным влия-

нием катехоламинов на иммунные клетки, которые преимущественно экспрессируют β_2 -адренорецепторы. В связи с этим, как полагают, применение пропранолола может быть более предпочтительным по сравнению с селективными β_1 -блокаторами, такими как ателолол.

Согласно данным E. Botteri et al. [2], применение β -блокаторов больными трижды негативным раком грудной железы, находящимися в постменопаузе, способствовало снижению риска рецидивирования, метастазирования и опухолеассоциированной смертности.

Вместе с тем, в ряде работ не выявлено положительного влияния применения β -блокаторов на течение и исход заболевания. Согласно данным исследования G. Sørensen et al. [12], включавшем 18 733 пациентки с нематастатическим раком грудной железы при установлении диагноза, применение β -блокаторов не снижало риск рецидивирования заболевания. По заключению D. Boudreau et al. [13], у больных, имеющих при установлении диагноза раннюю стадию рака грудной железы, приём β -блокаторов может приводить к увеличению риска рецидивирования заболевания. Авторы, однако, отметили снижение риска вторых первичных опухолей у этих пациенток.

Колоректальный рак. Увеличение выживаемости при применении только β -блокаторов или в сочетании с другими гипотензивными препаратами наблюдали у больных с распространенным колоректальным раком. В исследовании L. Jansen et al. [6] увеличение общей и опухолеспецифической выживаемости у принимавших β -блокаторы лиц отмечено только у больных IV стадией колоректального рака. При этом у принимавших β -блокаторы пациентов медиана общей выживаемости была на 18 месяцев, а опухолеспецифическая – на 17 дольше, чем у больных, не получавших препарат (38 мес против 20 мес и 37 мес против 20 мес соответственно).

У больных с распространённым колоректальным раком, принимавших β -блокаторы в сочетании с ингибиторами ангиотензинконвертирующего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина, отмечали уменьшение смертности, общей и опухолесвязанной госпитализации и снижение прогрессирования заболевания по сравнению с пациентами, не принимавшими данных препаратов [14]. В то же время гнездовой анализ методом случай –

контроль данных 4794 больных колоректальным раком не выявил связи между использованием β -блокаторов и опухолеспецифической смертностью [15].

Рак легкого. Анализ результатов применения β -блокаторов выполнен в нескольких исследованиях у больных немелкоклеточным раком легких. Группа ученых из онкологического центра Андерсона Техасского университета провела ретроспективный анализ данных 722 пациентов, у которых был впервые диагностирован немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и которые затем проходили лучевую или химиотерапию. Результаты исследования показали, что пациенты, принимавшие β -блокаторы, имели лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости и выживаемости без отдаленных метастазов. На число локорегионарных рецидивов прием β -блокаторов влияния не оказывал [16]. В исследовании A. Aydiner et al. [17] улучшение общей выживаемости при приеме β -блокаторов во время химиотерапии метастатического НМКР подтверждено только результатами моновариантного анализа. Медианы выживаемости составляли соответственно 19,25 и 13,20 мес у принимавших и не принимавших препарат лиц. Положительный эффект β -блокаторов в отношении выживаемости не был подтвержден данными мультивариантного анализа. Использование β -блокаторов в периоперативный период у больных НМРЛ, по данным J. Cata et al. [18], не улучшало безрецидивную и общую выживаемость.

Рак яичников. Ретроспективное исследование яичников у больных эпителиальным раком яичников показало, что пациентки, принимавшие β -блокаторы, имели большую безрецидивную и общую опухолеспецифическую выживаемость. Мультивариантный анализ идентифицировал прием β -блокаторов как независимый положительный прогностический фактор после корректировки по возрасту, стадии, типу, степени циторедукции. Общая выживаемость оставалась более длительной при сравнении с выживаемостью гипертоников, принимавших другие препараты, и пациентов без гипертонии [19]. В исследовании F. Heitz et al. [20] у больных рецидивирующим платиночувствительным раком яичников не обнаружено связи лечения β -блокаторами с безрецидивной и общей выживаемостью. Ответ на химиотерапию не отличался у лиц,

применявших и не применявших β -блокаторы. В исследовании [21], проведенном в Дании, не выявлено связи между применением β -блокаторов и снижением смертности у больных раком яичников.

Меланома. В двух ретроспективных исследованиях, V. De Giorgi et al. [22] и Lemeshow et al. [23], установлено повышение выживаемости пациентов с меланомой при использовании β -блокаторов. V. de Giorgi et al. показали, что длительное применение β -блокаторов (в течение года и более) у больных толстой меланомой (толщина опухоли по Бреслоу >1 мм) сопровождается снижением риска прогрессирования заболевания. Позже эти авторы подтвердили свои результаты на большем числе обследованных. При медиане наблюдения 4 года у пациентов, принимавших β -блокаторы, отмечали увеличение общей выживаемости. Для каждого года применения β -блокаторов риск смерти снижался на 38 % [24]. S. Lemeshow et al. [23] выявили снижение опухолесвязанной смертности и смертности от всех причин у лиц, применявших β -блокаторы (метопролол, пропранолол и атенолол) в течение 90 дней после установления диагноза или более 90 дней до установления диагноза, по сравнению с пациентами, не получавшими эти препараты.

В противоположность изложенным данным популяционное исследование С. McCourt et al. [25], выполненное в Соединенном королевстве Великобритании и Северной Ирландии показало, что использование β -блокаторов после установления диагноза злокачественной меланомы не связано со снижением риска смерти от меланомы. Результаты исследований, проведенных в Нидерландах, не показали статистически значимого влияния применения β -блокаторов на общую выживаемость вне зависимости от времени, продолжительности и дозы препарата [26].

Рак простаты. Оценка связи между β -блокаторами и смертностью в когорте из 3561 больного раком простаты показала, что применение β -блокаторов связано со снижением опухолеспецифической смертности у больных с высоким риском метастазирования или метастатической болезнью при установлении диагноза [27].

Положительный эффект β -блокаторов в отношении выживаемости онкологических па-

циентов подтвержден результатами мета-анализа, позволившего оценить относительный риск (ОР) смерти у принимавших препарат онкологических пациентов. Метаанализ, включавший данные 20 898 пациентов, показал, что применение β -блокаторов связано с улучшением общей (ОР=0,79; 95 % ДИ 0,67–0,93; $p = 0,004$) и безрецидивной (ОР=0,69; 95 % ДИ 0,53–0,91; $p = 0,009$) выживаемости. Величина ответа, хотя статистически и не подтвержденная, была выше у пациентов с низкой стадией злокачественной опухоли или у больных, получавших первоначально хирургическое лечение, по сравнению с пациентами с высокой стадией злокачественной опухоли или леченных первоначально без оперативного вмешательства (отношение риска 0,60 против 0,78 и 0,60 против 0,80 соответственно) [28].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ β -БЛОКАТОРОВ В КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СТРАТЕГИЯХ

Проведенные на сегодняшний день исследования свидетельствуют о том, что эффект β -блокаторов связан скорее с ограничением прогрессирования и метастазирования сформированных опухолевых образований, а не с предотвращением риска их развития. В связи с этим рядом исследователей рассматривается вопрос о рациональности использования β -блокаторов в качестве адъюванта основного лечения. Недавние клинические исследования показали, что использование таких β -блокаторов, как пропранолол, при химио- и радиотерапии может увеличивать безрецидивную и общую выживаемость у онкологических больных [10, 16].

Усиление эффективности химиотерапии опухолей при использовании β -блокаторов доказано экспериментальными исследованиями *in vitro* и *in vivo*.

Исследования *in vitro*, выполненные на опухолевых и нормальных клеточных линиях, показали, что комбинирование химиотерапевтических препаратов, таких как 5-фторурацил (5-ФУ) или паклитаксел, с пропранололом приводило к синергическому, аддитивному или антагонистическому эффектам в отношении клеточной пролиферации в зависимости от типа клеток и дозы химиопрепаратов. Клетки рака грудной железы и эндотелия сосудов

оказались наиболее чувствительными к этой комбинации. В анализе с использованием матригеля показано, что низкие концентрации пропранолола (10–50 μ M) потенцировали антиангиогенные эффекты 5-ФУ и паклитаксела [29]. В этой же работе на модели трижды негативного рака грудной железы у *nude* мышей обнаружено, что комбинация пропранолола с химиотерапевтическими препаратами приводит к выраженному противоопухолевому эффекту и значительному увеличению выживаемости по сравнению с одной лишь химиотерапией. Медианы выживаемости увеличивались на 19 и 79 % при комбинированной стратегии по сравнению с приемом только 5-ФУ и только паклитаксела.

В экспериментальном исследовании этих же авторов показано, что β -блокаторы могут усиливать эффективность химиотерапии при лечении нейробластомы. Три β -блокатора (карведилол, небиволол и пропранолол) подавляли рост клеток нейробластомы *in vitro* и взаимодействовали синергично с винкристином. *In vivo* β -блокаторы значительно усиливали индуцированную винкристином регрессию опухоли, связанную с ингибированием ангиогенеза. Комбинированная терапия приводила к четырехкратному увеличению медианы выживаемости мышей по сравнению с эффектом одного винкристина [30].

В исследовании на клеточных линиях аденокарциномы желудка SGC-7901 и BGC-823 показано, что пропранолол в комбинации с облучением снижал жизнеспособность опухолевых клеток и клоногенную выживаемость. Отмечено также повышение апоптоза опухолевых клеток и снижение экспрессии ядерного фактора каппа-В, фактора роста эндотелия сосудов, циклооксигеназы-2 и рецептора эпидермального фактора роста. Полученные результаты предполагают, что пропранолол усиливает чувствительность раковых клеток к радиации [31].

Изложенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших экспериментальных и клинических испытаний недорогих и широко применяемых препаратов. Необходимо отметить, что приведенные клинические исследования, описывающие связь β -блокаторов с результатами противоопухолевого лечения, являются ретроспективными. Авторы публикаций не затрагивают вопросов, касаю-

щихся статуса адренергических рецепторов клеток опухоли, знание которого могло бы обеспечить выбор оптимального β -блокатора для терапии. Всесторонние, проспективные исследования необходимы для того, чтобы доказать полезность использования β -блока-

торов в комбинации с химио- и радиотерапией или другими противоопухолевыми стратегиями и идентифицировать специфический β -блокатор, который мог бы принести максимальную пользу пациентам со злокачественными новообразованиями.

Литература

1. Is beta-blocker treatment associated with a decrease in the risk of cancer / M. Algazi, G. Plu-Bureau, A. Flahault [et al.] // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2006. – Vol. 9, № 3. – P. 653–661.
2. Therapeutic effect of β -blockers in triple-negative breast cancer postmenopausal women / E. Botteri, E. Munzone, N. Rotmensz [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2013. – Vol. 140, № 3. – P. 567–575.
3. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis / G. Nkontchou, M. Aout, A. Mahmoudi [et al.] // *Cancer Prev. Res.* – 2012. – Vol. 5, № 8. – P. 1007–1014.
4. Hypertension, heart rate, use of antihypertensives, and incident prostate cancer / A.L. Fitzpatrick, J.R. Daling, C.D. Furberg [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 11, № 8. – P. 534–542.
5. Use of blood-pressure-lowering medication and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort / C. Rodriguez, E.J. Jacobs, A. Deka [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 671–679.
6. Stage-specific associations between beta-blocker use and prognosis after colorectal cancer / L. Jansen, M. Hoffmeister, V. Arndt [et al.] // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, № 8. – P. 1178–1186.
7. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324168 participants from randomised trials / S. Bangalore, S. Kumar, S.E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 65–82.
8. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival / D.G. Powe, M.J. Voss, K.S. Zanker [et al.] // *Oncotarget.* – 2010. – Vol. 1, № 7. – P. 628–638.
9. Examining the influence of beta-blockers and ACE inhibitors on the risk for breast cancer recurrence: results from the LACE cohort / P.A. Ganz, L.A. Habel, E.K. Weltzien [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 129, № 2. – P. 549–556.
10. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer / A. Melhem-Bertrandt, M. Chavez-Macgregor, X. Lei [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, № 19. – P. 2645–2652.
11. Beta-blockers and breast cancer mortality: a population-based study / T.I. Barron, R.M. Connolly, L. Sharp [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29, № 19. – P. 2635–2644.
12. Use of β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and risk of breast cancer recurrence: a Danish nationwide prospective cohort study / G.V. Sørensen, P.A. Ganz, S.W. Cole [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 18. – P. 2265–2272.
13. Comparative safety of cardiovascular medication use and breast cancer outcomes among women with early stage breast cancer / D.M. Boudreau, O. Yu, J. Chubak [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 144, № 2. – P. 405–416.
14. Exposure to ACEI/ARB and β -blockers is associated with improved survival and decreased tumor progression and hospitalizations in patients with advanced colon cancer / D.R. Engineer, B.O. Burney, T.G. Hayes, J.M. Garcia // *Transl. Oncol.* – 2013. – Vol. 6, № 5. – P. 539–545.
15. β -blocker usage and colorectal cancer mortality: a nested case-control study in the UK clinical practice research datalink cohort / B.M. Hicks, L.J. Murray, D.G. Powe [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 12. – P. 3100–3106.
16. Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy / H.M. Wang, Z.X. Liao, R. Komaki [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 1312–1319.

17. Does beta-blocker therapy improve the survival of patients with metastatic non-small cell lung cancer? / A. Aydiner, R. Ciftci, S. Karabulut, L. Kilic // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 14, № 10. – P. 6109–6114.
18. Perioperative beta-blocker use and survival in lung cancer patients / J.P. Cata, J. Villarreal, D. Keerty [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 106–117.
19. Diaz E.S. Impact of beta-blockers on epithelial ovarian cancer survival / E.S. Diaz, B.Y. Karlan, A.J. Li // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 127, № 2. – P. 375–378.
20. AGO study group; NCIC-CTG study group; EORTC-GCG study group. Impact of beta-blocker medication in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer a combined analysis of 2 prospective multicenter trials by the AGO Study Group, NCIC-CTG and EORTC-GCG / F. Heitz, A. du Bois, P. Harter [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 129, № 3. – P. 463–466.
21. Use of β -blockers and mortality following ovarian cancer diagnosis: a population-based cohort study / S.A. Johannesdottir, M. Schmidt, G. Phillips [et al.] // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 85.
22. Treatment with β -blockers and reduced disease progression in patients with thick melanoma / V. de Giorgi, M. Grazzini, S. Gandini [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171, № 8. – P. 779–781.
23. β -blockers and survival among Danish patients with malignant melanoma: a population-based cohort study / S. Lemeshow, H.T. Sørensen, G. Phillips [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2011. – Vol. 20, № 10. – P. 2273–2279.
24. Effect of β -blockers and other antihypertensive drugs on the risk of melanoma recurrence and death / V. de Giorgi, S. Gandini, M. Grazzini [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88, № 11. – P. 1196–1203.
25. Beta-blocker usage after malignant melanoma diagnosis and survival: A population-based nested case-control study / C. McCourt, H.G. Coleman, L.J. Murray [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2014. – Vol. 170, № 4. – P. 930–938.
26. β -blocker use and all-cause mortality of melanoma patients: results from a population-based Dutch cohort study / E. Livingstone, L.M. Hollestein, M.P. van Herk-Sukel [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 18. – P. 3863–3871.
27. Association between use of β -blockers and prostate cancer-specific survival: a cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease / H.H. Grytli, M.W. Fagerland, S.D. Fosså [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 65, № 3. – P. 635–641.
28. Meta-analysis of the effects of beta-blocker on survival time in cancer patients / C.H. Choi, T. Song, T.H. Kim [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 140, № 7. – P. 1179–1188.
29. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and antitumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment / E. Pasquier, J. Ciccolini, M. Carre [et al.] // *Oncotarget.* – 2011. – Vol. 2, № 10. – P. 797–809.
30. β -blockers increase response to chemotherapy via direct antitumor and anti-angiogenic mechanisms in neuroblastoma / E. Pasquier, J. Street, C. Pouchy [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108, № 12. – P. 2485–2494.
31. Effects of propranolol in combination with radiation on apoptosis and survival of gastric cancer cells in vitro / X. Liao, X. Che, W. Zhao [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2010. – 5:98.

І.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Е. Прохач, С.В. Шутов, І.С. Громакова
 β -АДРЕНОБЛОКАТОРИ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Наведено дані епідеміологічних і клінічних робіт, в яких досліджено зв'язок між використанням β -блокаторів і розвитком і прогресуванням злоякісних новоутворень, а також розглянуто результати експериментальних досліджень, що описують ефекти поєданого використання β -блокаторів і стандартних методів протипухлинного лікування.

Ключові слова: β -блокатори, онкологічні захворювання, прогресування, метастазування, протипухлинна терапія.

І.А. Gromakova, P.P. Sorochan, N.E. Prokhach, S.V. Shutov, I.S. Gromakova
 β -ADRENOBLOCKERS IN PREVENTION AND TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

The data of epidemiological and clinical works relevant to the association between β -blockers use and development and progression of malignant diseases have been presented, as well as the findings of experimental studies concerning effects of combined use of β -blockers and standard methods of cancer treatment have been considered.

Key words: β -blockers, oncological diseases, progression, metastases, anticancer therapy.

Поступила 02.07.14

УДК 611.716-073.585

*С.А. Дубина, О.К. Зенин**Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького***СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТОЧНОСТИ ФОТОГРАММЕТРИИ
ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИКЛАДНЫХ
ПРОГРАММ MATHMASK И FACEANALYSER**

Выполнено сравнение точности измерений линейных краниометрических показателей, полученных на 28 препаратах черепов, с использованием краниоскопии (толстотный циркуль) и фотограмметрии (прикладные программы Mathmask и Faceanalyser). Доказано, что точность оценки в программе Mathmask является более высокой. Это позволяет рекомендовать ее к дальнейшему использованию в краниометрических исследованиях.

Ключевые слова: краниометрия, точность измерения показателей, сравнительный анализ, прикладные программы для фотограмметрии.

Развитие краниометрических исследований в современных условиях характеризуется не только расширением и детализацией предметно-объектной области научного интереса, но и совершенствованием методов осуществления измерений и обработки данных. В связи с этой тенденцией возникает вопрос о точности различных методов получения краниометрической информации, особенно в контексте распространения методов цифрового отображения, в частности фотограмметрии.

Учитывая данные о сравнительно большей точности фотограмметрии по сравнению с компьютерной томографией [1, 2], с одной стороны, и организационную рациональность морфометрии черепов по фотографии, с другой, исследование краниометрических «вверных» показателей было решено проводить на основании результатов фотограмметрии, для чего были разработаны прикладные программы Mathmask и Faceanalyser [3, 4].

Вместе с тем, использование указанных программ для краниометрических измерений лицевого черепа показало разность результатов, что обуславливает необходимость оценки их относительной точности.

Целью данного исследования стало сравнение точности фотограмметрии лицевого черепа с использованием двух названных программных разработок для обоснования методики дальнейших исследований краниометрических показателей.

Материал и методы. При сравнительной оценке точности двух программных разработок для осуществления фотограмметрии

были использованы данные, полученные в результате измерений «вверного» показателя «расстояние от точки назон до точки фронтотемпорале» тремя способами:

- краниоциркулем на реальных черепках (28 единиц из могильника, расположенного на территории памятника «Царино городище» у с. Маяки Донецкой области, Украина (XIII–XIV вв.), полученных экспедицией М. Швецова в 1988–1991 гг.);

- с использованием возможностей программ Mathmask и Faceanalyser на фотографиях этих же черепов в проекции *погма facialis*;

- черепа сфотографированы с помощью цифровой фотокамеры NIKON D3100 AF-S DX 18-55 VR при искусственном освещении в комбинации со встроенной в фотоаппарат вспышкой.

Полученные данные обработаны в соответствии с общепринятыми представлениями о порядке оценки точности измерений в следующей последовательности [5–7]:

- оценка абсолютных и относительных отклонений по каждому черепу и в среднем; за истинное значение было принято значение, полученное в результате измерений краниоциркулем;

- проверка на нормальность каждой из выборок с использованием критерия χ^2 в соответствии с методикой [6] с целью обоснования выбора параметрических или непараметрических методов оценки статистических различий между выборками;

- использование параметрического t-критерия Стьюдента для анализа статистических различий между выборками (гомо- и ге-

© С.А. Дубина, О.К. Зенин, 2014

тероскедастический тесты) в случае нормальности распределений или U-критерия Манна–Уитни в случае отличия закона распределения в выборке от нормального в соответствии с рекомендациями [6, 7].

Результаты и их обсуждение. Абсолютные и относительные изменения значений, полученных фотограмметрией, по сравнению с условно истинным значением представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты оценки абсолютных и относительных погрешностей

№	Значение показателя, см			Абсолютное изменение значений по сравнению с измерениями краниоциркулем, см		Модуль относительного изменения значений по сравнению с измерениями краниоциркулем, доли единицы	
	Ц	М	F	Mathmask	Faceanalyser	Mathmask	Faceanalyser
1	5,04	5,049	4,838	0,009	-0,202	0,002	0,040
2	5,02	4,963	5,044	-0,057	0,024	0,011	0,005
3	4,78	4,785	4,759	0,005	-0,021	0,001	0,004
4	5,12	4,904	4,871	-0,216	-0,249	0,042	0,049
5	4,54	4,529	4,55	-0,011	0,01	0,002	0,002
6	5,07	5,03	5,065	-0,04	-0,005	0,008	0,001
7	4,62	4,654	4,748	0,034	0,128	0,007	0,028
8	5,01	4,941	4,745	-0,069	-0,265	0,014	0,053
9	5,22	5,277	4,974	0,057	-0,246	0,011	0,047
10	5,13	5,094	5,204	-0,036	0,074	0,007	0,014
11	5,22	5,139	4,753	-0,081	-0,467	0,016	0,089
12	5,74	5,718	5,746	-0,022	0,006	0,004	0,001
13	4,98	5,033	4,816	0,053	-0,164	0,011	0,033
14	5,14	5,163	4,982	0,023	-0,158	0,004	0,031
15	5,03	5,025	5,022	-0,005	-0,008	0,001	0,002
16	4,59	4,557	4,458	-0,033	-0,132	0,007	0,029
17	5,2	5,144	5,224	-0,056	0,024	0,011	0,005
18	5,18	5,031	4,767	-0,149	-0,413	0,029	0,080
19	4,71	4,48	5,197	-0,23	0,487	0,049	0,103
20	5,12	4,934	4,58	-0,186	-0,54	0,036	0,105
21	4,56	4,237	4,405	-0,323	-0,155	0,071	0,034
22	4,62	4,654	4,489	0,034	-0,131	0,007	0,028
23	4,26	4,459	4,12	0,199	-0,14	0,047	0,033
24	5,53	5,6	4,734	0,07	-0,796	0,013	0,144
25	5,04	4,831	4,297	-0,209	-0,743	0,041	0,147
26	4,75	4,43	4,608	-0,32	-0,142	0,067	0,030
27	4,83	4,643	4,493	-0,187	-0,337	0,039	0,070
28	4,46	4,35	3,991	-0,11	-0,469	0,025	0,105
Среднее	4,95	4,88	4,77	-0,07	-0,18	0,021	0,047

Как показывает предварительная оценка, в среднем измерения в программах дают заниженные данные по сравнению с условно истинными, причем более точными представляются данные, полученные в Mathmask, по сравнению с таковыми в Faceanalyser. Модуль относительной погрешности для данных, полученных в обеих программах, находится в пределах 5 %.

Проверка распределения каждой из анализируемых величин на соответствие закону нормального распределения показала, что ни одна из величин не распределена нормально. Это привело к необходимости использования непараметрического U-критерия Манна–Уитни, который позволил проверить, существует ли достоверная разница между двумя независимыми выборками после того, как сгруппированные данные этих выборок ранжированы и вычислены суммы рангов для каждой выборки. Результаты оценки приведены в табл. 2.

ри является достаточно точным методом оценки краниометрических показателей (относительная погрешность по модулю не превышает 5 %). Однако более глубокий статистический анализ дал возможность определить, что фотограмметрия с использованием программного продукта Mathmask является более точным инструментом краниометрического исследования.

Выводы

Краниометрические исследования могут быть основаны на фотограмметрии с использованием разработанной программы Mathmask, что подтверждается статистической оценкой точности измерений в данной программе на основе анализа надежности различия арифметических средних в выборках. В то же время «условная истинность» данных, полученных в результате измерений краниоциркулем, нуждается в дополнительном оправдании и требует увеличения объема

Таблица 2. Результаты использования U-критерия Манна–Уитни для уровня значимости 0,05

Характеристика	Сравнение выборок по измерениям в Mathmask и циркулем	Сравнение выборок по измерениям в Faceanalyser и циркулем
Табличное значение U-критерия при объеме выборки $n_1 = n_2 = 28$ и $\alpha = 0,05$	291	291
Эмпирическое значение U-критерия	334	274
Статистический вывод	Принимается нулевая гипотеза о недостоверных различиях средних арифметических выборок	Принимается альтернативная гипотеза о достоверных различиях средних арифметических выборок

Обобщение полученных данных позволяет утверждать, что использование фотограммет-

выборок для обеспечения соблюдения закона нормального распределения.

Литература

1. Comparative Study of Cranial Anthropometric Measurement by Traditional Calipers to Computed Tomography and Three-dimensional Photogrammetry / Mendonca, A. Derick, Naidoo, D. Sybill [et al.] // J. Craniofacial Surgery. – 2013. July. – Vol. 24 (4). – P. 1106–1110.
2. Асимметрия лицевого черепа у взрослого человека и возможности ее оценки / И.В. Гайворонский, Е.А. Дергачева, Е.И. Дубовик, И.В. Крайник // Вестник Российск. Военно-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25). – С. 140–144.
3. Халилова Н.Г. Компьютерная программа «MATHMASK» для морфометрического анализа 2-мерной фотографии и построения по ней «макета» лица / И.М. Гукасян, М.А. Серик, Н.Г. Халилова // Актуальні питання медицини: проблеми, гіпотези, дослідження : зб. наук. робіт учасників Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Одеса, 26–27 жовтня 2012 р.). – Одеса : Південна фундація медицини, 2012. – С. 89–94.

4. Авт. свид. 42191 Комп'ютерна програма «Faceanalyser» для визначення раси людини по морфометричним параметрам обличчя / А.В. Григор'єв, Н.Г. Халілова, О.К. Зенін, А.М. Шай. – заявл. 15.12.2011; опубл. 13.02.2012.

5. *Кравченко Н.С.* Методы обработки результатов измерений и оценки погрешностей в учебном лабораторном практикуме: учеб. пособие / Н.С. Кравченко, О.Г. Ревинская. – Томск : Изд-во Томского политехн. ун-та, 2011. – 88 с.

6. *Бондарчук С.С.* Основы практической биостатистики : учеб. пособие / С.С. Бондарчук, И.Г. Годованная, В.П. Перевозкин. – Томск : Изд-во Томского политехн. ун-та, 2009. – 130 с.

7. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко [и др.]. – Донецк : Папаница Е. К., 2006. – 214 с.

С.О. Дубина, О.К. Зенін

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ТОЧНОСТІ ФОТОГРАМЕТРІЇ ЛИЦЬОВОГО ЧЕРЕПА З ВИКОРИСТАННЯМ ПРИКЛАДНИХ ПРОГРАМ MATHMASK І FACEANALYSER

Виконано порівняння точності вимірювання лінійних показників, отриманих на 28 препаратах черепів, з використанням краніоскопії (толстотний циркуль) та фотограмметрії (прикладні програми Mathmask і Faceanalyser). Доведено, що точність оцінки в програмі Mathmask є вищою. Це дозволяє рекомендувати її до подальшого використання в краніометричних дослідженнях.

Ключові слова: *краніометрія, точність вимірювання показників, прикладні програми для фотограмметрії.*

S.A. Dubina, O.K. Zenin

COMPARATIVE ANALYSIS OF ACCURACY OF PHOTOGRAMMETRY OF FACIAL SKULL WITH USE OF THE APPLIED MATHMASK AND FACEANALYSER PROGRAMS

Comparison of accuracy of measurement of linear craniometrical indicators received on 28 units of skulls with use of a cranioscopy (craniometrical compasses) and photogrammetry (the applied Mathmask and Faceanalyser programs) is carried out in the article. It is proved that assessment accuracy in the Mathmask program is higher. It allows to recommend it for the further use in the craniometrical researches.

Key words: *craniometry, accuracy of indicators measurement, the applied programs for photogrammetry.*

Поступила 30.06.14

УДК 615.35:582.675.1:618.173

Э.В. Карнаух

Харьковский национальный медицинский университет

**ФИТОЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЦИМИЦИФУГИ
ПРИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Выполнен обзор и систематизированы основные данные литературы по современным фитоэстрогенным препаратам на основе цимицифуги кистевидной, которые применяются для коррекции климактерического синдрома в Украине и за рубежом.

Ключевые слова: цимицифуга, фитоэстрогены, климакс (менопауза).

Издавна во многих странах мира народные целители, гомеопаты, врачи традиционной медицины и даже косметологи и ветеринары уделяют особое внимание в решении важных проблем женского здоровья удивительному растению – Цимицифуга (*Cimicifuga*), лат. *cimex* – клоп и *fugo* – прогонять, гнать клопов – клопогон, с часто добавляемым эпитетом «вонючий» (из-за эфирного масла с резким неприятным запахом *Cimicifuga foetida*, используется как инсектицид). Звучит не очень женственно, однако именно это растение считают панацеей при всех сугубо женских недугах. Немецкое название клопогона «Silberkerzen» – СЕРЕБРЯНЫЕ СВЕЧИ – внешне точнее отражает величественную красоту этих статных многолетних травянистых растений с элегантными кистевидными бело-кремово-розовыми соцветиями и красивыми орнаментальными крупнозубчатыми листьями [1, 2].

Цимицифуга (род Воронец (*Actaea*) семейства лютиковых (*Ranunculaceae*) насчитывает около 15–20 дикорастущих, распространенных в умеренных областях северного полушария (Северная Америка, Монголия, Восточная Сибирь, Забайкалье, Дальний Восток, северо-восточный Китай, Япония) и декоративно-культивируемых садовых следующих видов: цимицифуга простая *Cimicifuga simplex* (сорта *Elstead variety*, *Armleuchter*, *Brunette*, *Braunland*, *Hillside Black Beauty*, *White Pearl*); американская *C. americana*; ветвистая *C. racemosa* (сорта *Atropurpurea*, *James Compton*, *Frau Herms*, *Hansa Herms*, *Pink Spike*); вонючая *C. foetida*; даурская *C. dahurica*; сердцелистная *C. cordifolia*; японская *C. japonica*; клено-

видная/остроконечная *C. acerina* (сорт *Com-rasta*); борщевиколистный *C. heracleifolia*; европейская *C. europaea*. Но именно Цимицифуга кистевидная (*Cimicifuga racemosa*) еще в XVII в. была культивирована для медицинских целей одной из первых и в настоящее время широко известна под такими названиями, как Клопогон кистевой, Клопогон ветвистый, Воронец кистевидный, Клоповец, черный змеиный корень, *Black Cohosh*, *Black Snake root*, *Cimicifuga*, *Actaea racemosa*, *Mactrotys* [1–4], рисунок.

Многогранные целительные свойства цимицифуги известны уже давно и повсеместно широко используются, а современные научные исследования дополняют и углубляют эти знания. Издавна североамериканскими индейцами Цимицифуга называлась «корень индианок» и использовалась для поддержания женского здоровья, регулирования менструаций и снижения болей при родах. В китайской и корейской медицине Цимицифуга считается священным растением (*Sugawara*, 1937) и официально используется как противоядие при укусах змей и пауков, как универсальное противовоспалительное, жаропонижающее и общеукрепляющее средство, применяется при бронхиальной астме, головных и суставных болях, при дисменореях и для стимуляции родов, а отваром лечат аллергические проявления на коже. Монгольские целители Цимицифугу называют «Умхий жабой» и считают хорошим жаропонижающим средством, болеутоляющим при суставных болях, рекомендуют при эхинококке печени, длительно незаживающих ранах, сибирской язве и дифтерии. Целители Западной Сибири и Алтая под

© Э.В. Карнаух, 2014

Цимицифуга кистевидная (*Cimicifuga racemosa*)

названием «душной корень» широко применяют ее как седативное и родовспомогательное средство.

Цимицифугу широко используют в косметологии как противовоспалительный компонент косметических средств для жирной кожи, подверженной угревым высыпаниям, а гели, средства для ванн и полоскания с экстрактом цимицифуги оказывают расслабляющее и обезболивающее действие. Издавна Цимицифуга известна и ветеринарам (назначают в комплексной терапии вагинитов, метритов, ложной беременности, при задержке последа).

Для приготовления порошков, экстрактов, водных настоев и спиртовых настоек в качестве лекарственного сырья используются корневища и корни растения, которые выкапывают осенью после созревания плодов. Большое содержание в них биологически активных веществ (фенолы, дубильные вещества (танины), алкалоиды, тритерпеновые гликозиды и циклоартановые тритерпеноиды (шенгманол, ацетилшенгманол), изофлавоноид формононетин, камедь, изоферуловая, гесперетиновая и салициловая ароматические фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, 15–20 % цимицифугина (смесь смол и горечей), органические кислоты, сапонины, фитостерин, сахара, крахмал, каротин, железо, кальций, магний, селен) и определяет политропность фармакологического действия этого растения. Сейчас препараты Цимицифуги применяются как гипотензивное, диуретическое, гиполипидемическое, антиоксидантное, антимуtagenное, ангиопротекторное, седативное, спазмолитическое, отхаркивающее, жаропонижающее, противовоспалительное и общеукрепляющее средство. И все-таки главное свойство этого «женского лекарства» связано с наличием доказанного эстрогеноподобного действия, обусловленного содержанием фитоэстрогенов [4, 5].

Еще в XIX в. американская школьная учительница Лидия Пинкхэм создала сначала для

личных нужд, а в 1876 г. запатентовала на основе Цимицифуги «женский тоник», который избавлял женщин от болей и плохого самочувствия при менструациях и менопаузе и более полувека был очень популярным в Америке и Европе. Причем Л. Пинкхэм позже не только организовала его промышленное производство, но и основала первую в мире специализированную женскую консультацию [6].

Популярность Цимицифуги в Европе за последние 40 лет сильно выросла. В Германии это самое используемое при женских болезнях растение, она даже рекомендована Комиссией Федерального института по изучению лекарственных средств и медицинской техники (Kommission E, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) для лечения дискомфорта перед менструацией, болезненных менструаций и симптомов климакса [7].

Структурное сходство эндогенных эстрогенов с эстрадиолом-17-β и близость с ними по молекулярной массе позволяет фитоэстрогенам связываться с β- и α-рецепторами эстрогена гипоталамических нейронов, нормализуя обмен серотонина и дофамина. Таким образом, фитоэстрогены являются агонистами этих рецепторов и проявляют эстрогенную активность (гораздо более низкую по сравнению с человеческим эстрадиолом-17-β).

Такое воздействие на систему гипоталамус–гипофиз–яичники уже издавна и успешно применяется для коррекции многих гинекологических проблем (альгодисменореи, аменореи, предменструального синдрома), среди которых устранение психоэмоциональных и вегетососудистых проявлений климактерического синдрома представляется чрезвычайно востребованным и актуальным. Фитоаналоги человеческих эстрогенов нормализуют нарушенный менопаузальными изменениями эстрогеновый баланс. Климактерически обусловленный дефицит эстрогенов с одновременным увеличением секреции фолли-

кулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов успешно корректируется снижением синтеза гонадотропинов передней долей гипофиза под влиянием фитоэстрогенов Цимицифуги [4, 5].

Из известных классов фитоэстрогенов в Цимицифуге обнаружены тритерпеновые гликозиды (2%-ный актеин и цимицифугозид), фитостерины и изофлавоноид с ароматическим ядром формонетин, по содержанию которых и проводится стандартизация корневищ и корней Цимицифуги [8].

Как известно, в жизни женщины климакс является естественным, закономерным, генетически запрограммированным переходным периодом от репродуктивного возраста к старости, однако у 40–60 % женщин старше 40 лет высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество их жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь (в нозологической классификации МКБ-10 №95.1 Менопаузное и климактерическое состояние у женщин). В настоящее время как антиклимактерическое средство Цимицифуга используется не только в виде порошков, экстрактов, водных настоев и спиртовых настоев домашнего и официального изготовления, но и как компонент аллопатических (Климадинон, Климадинон Уно, Климаплант, Компливит для женщин 45 плюс), гомеопатических лекарственных препаратов (Климактоплан, Ременс, Климаксан, Сепия Комп) и пищевых парафармацевтических БАДов (MenoFix™, PerFem Forte™, Альтара Плюс, Эстровел, Эстро-Пауза, VAG Forte™, Ци-Клим, Lagy's formula Менопауза День-Ночь™, Артемида, С-Х NSP, Eight NSP, FC with Dong Quai NSP), таблица. Препараты Цимицифуги входят в Государственные формуляры и Регистры лекарственных средств, Государственные Фармакопеи [9–12].








Представленные препараты также классифицируются и по своему составу: *монофитопрепараты*, основное действующее вещество которых представлено только сухим экстрактом корневища Цимицифуги – Климадинон, Климадинон Уно, Климаплант/Цимициплант, Ци-Клим; *комбинированные фитоконплексы*, содержащие в различных комбинациях растительные компоненты (витекс священный, соя, клевер красный, дудник китайс-

кий, диоскорея японская, пустырник, зверобой, звездчатка, алтей, коровяк, вяз ржавый, щавель желтый, женьшень, элеутерококк, хмель, шиповник, валериана, солодка, имбирь, ямс дикий, крапива, дягиль, полынь, перец кайенский, донг-ква и др.) – Альтара Плюс, VAG Forte™, Lagy's formula Менопауза День-Ночь™, С-Х NSP, Eight NSP, FC with Dong Quai NSP; *поливитаминно-минеральные фитоконплексы*, дополнительно содержащие различные витамины (А, Е, С, В1, В2, В5, В6, Вс, В9, В12, Р, РР) и микроэлементы (Mg, Ca, Se, Fe, I, Zn, Cu) – КомплиВит для женщин 45 Плюс, MenoFix™, PerFem Forte™, Эстровел, Эстро-Пауза, Артемида Vision; *конплексные гомеопатические препараты*, содержащие секрет железы мешка чернильного каракатицы *Sepia officinalis*, яд змеи сурукуку *Lachesis mutus*, пчелу медоносную *Apis mellifica*, бобы китайские игнация *Strychnos ignatii* (Ignatia), сангвинарию канадскую *Sanguinaria canadensis*, пилокарпус (*Jaborandi*) в сочетании с *Cimicifuga racemosa* (Cimicifuga) в разведениях D1, D2, D6, C200 – Климактоплан Н, Ременс, Климаксан гомеопатический, Сепия Комп Матрона.

Фитоэстрогенные препараты Цимицифуги можно рассматривать как один из альтернативных методов заместительной гормональной терапии климактерических нарушений. Причем низкодозовое содержание фитоэстрогенов выгодно с позиции характерных для человеческого эстрадиола противопоказаний (эстрогензависимые опухоли, гинекологические геморрагии, гепатопатии, тромбоэмболии, беременность) и побочных эффектов (пролиферативная активность в миометрии, эндометрии, молочной железе и эпителии влагалища, повышение тромбогенного потенциала крови) [9–11].

При выборе фитопрепаратов нужно руководствоваться современной концепцией фитотонинга, которая предусматривает строго контролируемое культивирование лекарственного растения (подготовка почвы, выбор семян, весь процесс подготовки качественного и безопасного сырья), что позволяет четко стандартизировать содержание фитоэстрогенов, изготавливать препараты по международному стандарту GMP и гарантировать предсказуемый контролируемый клинический эффект. Таким критериям соответствуют Кли-

*Фитоэстрогенные препараты, содержащие сухой экстракт
корневища Цимицифуги кистевидной*

Название препарата	Производитель	Оригинальная упаковка	Форма выпуска	Cimicifuga racemosa*
Климадинон Klimadinon	Bionorica AG, SE, Германия		Таблетки, покрытые оболочкой (60 шт.)	20 мг**
			Капли для приема внутрь (фл.-капельн. 50 мл)	12 г**
Климадинон Уно Klimadinon Uno	Bionorica AG, Германия		Таблетки, покрытые оболочкой (30 шт.)	32,5 мг**
Климактоплан Н Klimaktoplan N	DeutscheHomoopra- thie union-arznei- mittel GmbH & Co.KG, Германия		Таблетки для рассасывания гомеопатические (100 шт.)	25 мг – D2
Климаплант (Цимициплант) Climaplant	Dr. Willmar Schwabe / DHU, Германия		Капсулы (10 и 30 шт.)	6,5 мг**
Ременс Remens	Richard Bittner AG, Австрия		Капли для приема внутрь гомеопатические (20 мл, 50 мл, 100 мл).	5 мл – D1
			Таблетки подъязычные гомеопатические (12, 24, 36, 48 шт.)	17,9 мг– D1
Климаксан гомеопатический Klimaksan/Climaxan homeopathic	ООО НПФ Материа Медика Холдинг, Россия		Таблетки и гранулы для рассасывания гомеопатические (20, 30, 40, 50 шт.)	C200
Сепия Комп Матрона Seria comp Matrona	Талион-А ООО, Россия		Капли для приема внутрь гомеопатические (фл.-капельн. 25 мл)	0,3 мг – D6
КомплиВит для женщин 45 Плюс Complivit for women 45 plus	ФармСтандарт-УфаВита ОАО, Россия		Таблетки, покрытые оболочкой (30, 60, 90, 100, 120 шт.)	10 мг**

мадинон, Климаплант (Цимициплант), Meno-Fix™, PerFem Forte™, Эстровел, VAG Forte™, Lagy's formula Менопауза День-Ночь™, Ци-Клим. Принципиально важно, что суточная доза в этих препаратах строго соответствуют терапевтической (40 мг), а в нестандартизированных препаратах кроме сомнительного качества еще и дозировка в каждой капсуле уже изначально превышена в 2,5 раза! (100 мг). При сопоставлении со стоимостью курсового применения наиболее выгод-

но выглядят препараты фирм Bionorica (Германия), Santegra (США).

При курсовом применении фитоэстрогены Цимицифуги устраняют ранние вазомоторные менопаузальные проявления («приливы» жара, ознобы, повышенную потливость, головные боли, перепады артериального давления, сердцебиения и другие кардиопатии, атрофию, сухость и зуд слизистой влагалища), которые, как правило, отмечаются на фоне эмоционально-вегетативных симптомов

Продолжение таблицы

MenoFix™	Santegra® (Enrich) – MenoFix™, США		Капсулы (60 шт.)	6,5 мг**
PerFem Forte™	Santegra® (Enrich), США		Капсулы (30 шт.)	12,5 мг**
Альтара Плюс	Archon Vitamin corporation, Irvington, Нью-Джерси, США		Капсулы (60 шт.)	100 мг
Эстровел	ООО В-Мин+, Россия		Таблетки, покрытые оболочкой (30 шт.)	30 мг**
Эстро-Пауза	Irvin naturals, США. ООО Кобра терФарм, Россия		Пилули во фл. (80 шт.)	80 мг
VAG Forte™	Santegra® (Enrich), США		Таблетки (60 шт.)	12.5 мг**
Ци-Клим	ЗАО Эвалар, Россия		Таблетки, покр. оболочкой (30, 40, 60, 90 шт.)	20 мг**
Lagy's formula Менопауза День-Ночь™	PharmaMed, США		(30 шт. «День» + 30 шт. «Ночь»)	20 мг**
Артемида Vision	Nutripharma Ltd, Ирландия. Arkopharma Lab. Pharm., Франция		Капсулы желатиновые (фл., блистер 30, 60 шт.)	100 мг
С-Х, Eight, FC with Dong Quai , NSP	Nature's Sunshine Products, США		Капсулы (100 шт.)	100 мг

Примечание. * В составе 1 табл./1 капс. или в 100 мл раствора;

** стандартизированные по GMP)

климактерического невроза (немотивированные перепады настроения, раздражительность, сонливость/бессонница, слабость, утомляемость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо). Снижается риск развития воспалительных процессов половой сферы и поздних обменных климактерических нарушений (остеопороза и артритов, опухолей молочных желез, сердечно-сосудистых и кожных заболеваний).

Самый провокационный симптом климакса, уничтожающий женскую привлекательность – старение кожи, что проявляется в виде мимических морщин, обвислостью кожи, ломкостью ногтей, сухостью и выпадением волос, бровей, ресниц, появляются пигментные пятна. Поэтому рациональным является сочетание резорбтивного действия фитоэстрогенных препаратов с косметическими поливитаминно-минеральными фитокомплексами Цимицифуги – кремы для лица и тела «Ци-

Клим», «Ци-Клим Botoeffect» (Эвалар, Россия), Laga's formula «Для волос, кожи и ногтей» (PharmaMed, США).

Все препараты Цимицифуги противопоказаны при беременности, лактации и индивидуальной непереносимости их компонентов, с осторожностью применяются при нарушениях функции печени и почек, не рекомендуется одновременный прием алкоголя, барбитуратов, седативных, гипотензивных, психо-

стимулирующих и других гормональных средств.

Сейчас в Европе и США у женщин «элегантного возраста» фитоэстрогены очень популярны. При их регулярном приеме продлевается репродуктивный период и женская молодость, они благотворно влияют на здоровье, внешность, сохраняют сексуальность и радости интимной близости, что неоспоримо повышает самооценку и качество жизни современной женщины.

Литература

1. Философия красоты и здоровья. Целебная сила растений [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.nsp-zdorovje.narod.ru/fito/klopogon-cimicifuga.html>
2. Медицинский портал «Медзона» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.medzona.info/flower.onego.ru/other/cimicifu.html>
3. Энциклопедия растений [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.supersadovnik.ru> Клопогон
4. Медицинский портал «Медзона» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.health.mail.ru/drug/cimicifuga>
5. Евдокимова О.В. Климактерические расстройства и средства растительного происхождения как альтернатива заместительной гормонотерапии. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://rpp.nashaucheba.ru/docs...>
6. Пинкхэм Лидия – Википедия [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://ru.wikipedia.org/wiki/Пинкхэм,_Лидия.
7. Медицинский портал «Природная медицина» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://nature.health-ua.org>
8. Пат. 2376026. Российская Федерация, МПК А61К36.. Лекарственное средство для профилактики и лечения патологических проявлений климактерического синдрома / Т.В. Полуэктова, Н.Э. Коломиец, Г.И. Калинкина. – 2008123029/15 ; заявл. 07.06.08 ; опубл. 20.12.2009 г.
9. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / под. ред. Н.В. Коваленко, А.П. Викторова. – К. : МОРИОН, 2004. – С. 482–483.
10. Энциклопедия лекарств; 12-й вып. / гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М. : РЛС, 2005. – С. 449.
11. Евдокимова О.В. Климактерические расстройства и средства растительного происхождения как альтернатива заместительной гормонотерапии [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://rpp.nashaucheba.ru/docs>
12. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск другий [Електронний ресурс] // Державний фармакологічний центр АМН України (ред. В. Т. Чумака, В. І. Мальцева, А. М. Морозова, В. Д. Парій, А. В. Степаненко) ; 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM) ; 12 см. – К., 2010. – Розділ 11. Акушерство, гінекологія. Лікарські засоби. – 11.6.6.2. Препарати цимицифуги.

Е.В. Карнаух

ФІТОЕСТРОГЕННІ ПРЕПАРАТИ ЦИМІЦИФУГИ ПРИ КЛІМАКТЕРИЧНОМУ СИНДРОМІ

Виконано огляд і систематизовані основні дані літератури за сучасними фітоестрогенними препаратами на основі Цимицифуги гроновидної, які застосовуються для корекції клімактеричного синдрому в Україні та за кордоном.

Ключові слова: цимицифуга, фітоестрогени, клімакс (менопауза).

Е. V. Karnaukh

CIMICIFUGA'S PHYTOESTROGENIC DRUGS FOR THE TREATMENT OF CLIMACTERIC SYNDROME

A review and systematization of the main data of the literature on modern phytoestrogenic drugs derived from *Cimicifuga racemosa* (Black Cohosh), which are used for the correction of the climacteric syndrome in Ukraine and abroad.

Key words: *Cimicifuga*, phytoestrogens, climacs (menopause).

Поступила 02.06.14

УДК [615.214.31+615.22+615.244]:616.311-091.8-092.9

Л.Т. Киричек, О.Н. Плитень, Л.Д. Попова, Р.О. Кальчук
Харьковский национальный медицинский университет

СТРУКТУРНАЯ РЕАКЦИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА НА ДЕЙСТВИЕ СТРЕСС-ПРОТЕКТОРОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ

Дополнено известное представление о благоприятном действии стресс-протекторов (тиоцетама, тиотриазолина, пиррацетама) на функциональное состояние слизистой оболочки полости рта патоморфологическими данными, полученными на модели острого стоматита у крыс. Установлено, что в этих условиях структурная реакция исследованной ткани характеризуется уменьшением признаков воспаления, кератоза, степени склероза и улучшением кровоснабжения. Отмечены разнонаправленные цитофотометрические изменения сравнительно с интактным контролем, среди которых полностью восстанавливаются PAS-позитивные гликозаминогликаны.

Ключевые слова: *слизистая оболочка полости рта, воспаление, структурные изменения, стресс-протекторы, коррекция.*

Влияние стресс-протекторов на воспаление слизистой оболочки полости рта (СОПР), неоднократно отмеченное в литературе [1, 2], свидетельствует о возможности использования антистрессовых средств системного действия с целью коррекции патологического процесса. В наших предыдущих исследованиях это подтверждено результатами биохимических показателей функционального состояния СОПР, нарушенного сочетанием воспалительно-стрессовых факторов [3]. В этих условиях стресс-протекторы нейрометаболического действия тиоцетам и его компоненты (тиотриазолин и пиррацетам) в разной степени восстанавливают окислительное равновесие и запас гликогена в СОПР, а также нормализуют нейрогормональную и метаболическую регуляцию состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у подопытных животных [4].

Методически оценка состояния СОПР должна быть комплексной, отражать не только биохимические сдвиги, но и структурные, поскольку морфологические нарушения в тканях возникают позже функциональных, являются более стойкими и менее обратимыми. Учет структурной реакции в условиях фармакологической коррекции расширит представление о фармакодинамике препаратов и позволит всесторонне охарактеризовать их действие.

© Л.Т. Киричек, О.Н. Плитень, Л.Д. Попова, Р.О. Кальчук, 2014

Цель работы – изучить морфологический аспект действия указанных стресс-протекторов на состояние СОПР в условиях модельной патологии.

Материал и методы. Работа выполнена на 30 белых беспородных крысах-самцах 3-месячного возраста массой 200–250 г, у которых воспаление СОПР, вызванное 5-минутным втиранием 4%-ного раствора едкого натрия в области резцов, сочеталось с 20-часовой иммобилизацией в клетках-пеналах. Тиоцетам (250 мг/кг), тиотриазолин (50 мг/кг) и пиррацетам (200 мг/кг) вводили однократно внутрижелудочно с помощью металлического зонда за 60 минут до окончания моделирования в дозах, апробированных в экспериментальных работах, имеющих отношение к проблемам стресса [5, 6].

Для морфологического исследования из фрагментов СОПР, взятых в области нижней челюсти, общепринятым методом изготавливали препараты и для обзорной микроскопии окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизон. Определение слизообразующей функции эпителиоцитов базального слоя СОПР и секреторных отделов малых слюнных желез, в частности сиаломукопротеинов, достигалось проведением PAS-реакции по Мак-Манусу–Хочкису с шифф-йодной кислотой. Состояние межклеточного матрикса оценивали с помощью ре-

акции Хейла. Белково-синтетическую активность тех же структур СОПР определяли по содержанию рибонуклеопротеидов (РНП) в их цитоплазме и дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП) в ядрах клеток при обработке методами Браше (контролем служил раствор кристаллической рибонуклеазы) и Фельгена–Россенбека (контроль на реакцию гидролиза с соляной кислотой). Комплекс гистологических, морфометрических и стереометрических исследований проведен на микроскопе Olympus DP-Soft.

Все отмеченные цифровые отличия соответствуют степени достоверности при $p < 0,05$.

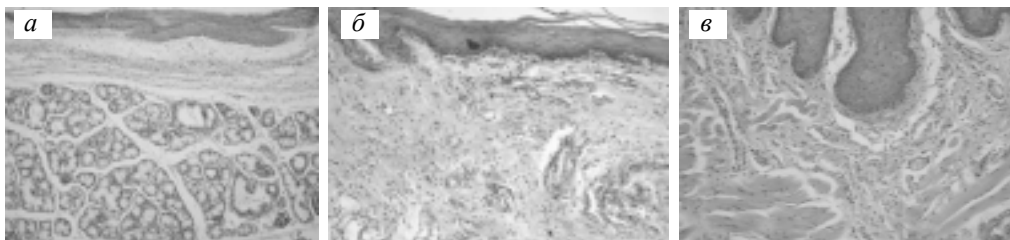
Результаты и их обсуждение. Обзорная микроскопия образцов СОПР у крыс с сочетанной патологией по сравнению с интактным контролем позволила выявить утолщение эпителиального слоя с дистрофическими изменениями эпителиоцитов в виде явлений гиперкератоза, наряду с умеренным кератозом. В собственной пластинке и подслизистой основе на фоне умеренного полнокровия кровеносных сосудов отмечена диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью преимущественно нейтрофилов и эозинофилов, местами проникающая в прилежащий мышечный слой (рисунок).

Специальная окраска субстратов, отражающих функциональное состояние СОПР, показала в этих условиях снижение их количества, за исключением Хейл-позитивных веществ и ДНП в клетках малых слезных желез. Эти изменения подтверждаются и величиной их оптической плотности (таблица).

Под влиянием комплексной патологии СОПР животных не только приобретает признаки воспаления, но и теряет частично свои трофические свойства. Сохранение отдельных структурных показателей состояния СОПР на уровне интактного контроля (Хейл-позитивных гликозаминогликанов и ДНП в малых слезных железах) может быть вызвано защитной ролью отека и активацией кровоснабжения, возникающих при воспалении, что, как отмечается в работе [7], имеет место в аналогичных экспериментальных условиях.

Под влиянием изученных лекарственных препаратов микроскопическая структура СОПР сохраняется на уровне модельной патологии с некоторым ослаблением визуально выраженных лимфогистиоцитарной инфильтрации, кератоза, склероза и усиления кровонаполнения сосудов. Преимущественно нейтрофильный клеточный состав инфильтрации сменяется преимущественно эозинофильным.

По данным оптической плотности изученных субстратов СОПР, примененные в работе лекарственные препараты способствуют восстановлению глико- и мукопротеинов, а также частично, не достигая исходного уровня, ДНП клеток базального слоя СОПР и РНП всех субстратов. При этом статистически достоверно снижается количество Хейл-позитивных кислых гликозаминогликанов малых слезных желез под влиянием всех трех препаратов и ДНП-субстратов в клетках малых слезных желез в опытах с тиотриазолином и тиоцетамом (таблица). Это свидетельствует о нарушении структуры межклеточного матрикса и требует дальнейших



Слизистая оболочка полости рта у крыс. Окраска гематоксилином и эозином:
a – крыса № 3, интактный контроль. Подслизистая основа с нерезко выраженной диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и расположенными в ней секреторными отделами малых слезных желез, $\times 100$;
б – крыса № 5, воспаление на фоне острого стресса. Подслизистая основа с умеренной диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, с примесью значительного количества нейтрофилов и эозинофилов, $\times 200$; *в* – крыса № 3, тиоцетам 250 мг/кг на фоне воспаления и острого стресса. Подслизистая основа с нерезкой диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью единичных нейтрофилов и умеренного количества эозинофилов, $\times 200$

Влияние стресс-протекторов на оптическую плотность субстратов СОПР у крыс с сочетанной патологией, (M±m) усл. ед.

Субстраты	Группы крыс				
	интактный контроль	острая иммобилизация + воспаление	пирацетам	тиотриазолин	тиоцетам
PAS-позитивн. глико- и муко-протеины	0,240±0,011	0,123±0,008*	0,255±0,013#	0,280±0,004#	0,261±0,011#
Хейл-позитивн. ГАГ	0,096±0,006	0,094±0,010	0,048±0,010**	0,054±0,014**	0,064±0,012**
ДНП базального слоя	0,165±0,007	0,102±0,005*	0,171±0,006#	0,121±0,006*	0,117±0,008**
ДНП МСЖ	0,121±0,006	0,134±0,006	0,135±0,006*	0,095±0,008**	0,103±0,008**
РНП базального слоя	0,201±0,006	0,102±0,006*	0,210±0,009#	0,161±0,008**	0,163±0,009**
РНП МСЖ	0,272±0,009	0,124±0,008*	0,253±0,011**	0,182±0,010**	0,187±0,008**

Примечание. p < 0,05: *сравнительно с интактным контролем; # сравнительно с патологией.

исследований, направленных на определение активности ферментов, участвующих в метаболизме гликозаминогликанов, в частности, активности гиалуронидазы.

Выводы

1. Структурная реакция слизистой оболочки полости рта на введение изученных стресс-протекторов при экспериментальной воспалительно-стрессовой патологии проявляется уменьшением признаков воспаления, кератоза, степени склероза и улучшением кровоснабжения.

2. Оптическая плотность трофических субстратов слизистой оболочки полости рта в этих условиях изменяется разнопланово: PAS-позитивные гликозаминогликаны малых слезных желез восстанавливаются; дезоксирибонуклеопротеиды клеток базального слоя слизистой оболочки полости рта и рибонуклеопротеидов всех изученных структур восстанавливаются, не достигая контрольного уровня; количество Хейл-позитивных кислых гликозаминогликанов достоверно снижается.

Литература

1. *Непорада К.С.* Спільні механізми розвитку патологічних змін в окремих відділах системи травлення: автореф. дис. ... докт. мед. наук / К.С. Непорада. – К., 2004. – 36 с.
2. Stress, depression, cortisol and periodontal disease / A.E. Rosania, K.G. Low, C.M. McKomick [et al.] / J. Periodontol. – 2009. – Vol. 80, № 2. – P. 260–266.
3. *Кальчук Р.О.* Эмоционально-стрессовая выраженность воспаления слизистой оболочки полости рта разного генеза / Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2012. – Т. 12, № 4 (40). – С. 130–133.
4. *Кальчук Р.О.* Сравнительная антистрессовая активность комбинированного средства тиоцетама и его составляющих в условиях сочетанного действия воспаления и иммобилизации в эксперименте / Р.О. Кальчук, Л.Т. Киричек / Экспериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 2 (59). – С. 42–45.
5. *Лукьянчук В.Д.* Ноотропные средства: фармакология и фармакотерапия / В.Д. Лукьянчук, А.А. Коробков, О.Д. Немятых. – Луганск, 2003. – 24 с.
6. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
7. Африканова Л.А. Острая лучевая травма кожи / Л.А. Африканова. – М. : Медицина, 1975. – С. 104–111.
8. *Скляр О.Я.* Біохімічні показники в нормі і при патології / О.Я. Скляр. – К. : Медицина, 2007. – С. 100–101.

Л.Т. Киричок, О.М. Плітень, Л.Д. Попова, Р.О. Кальчук

СТРУКТУРНА РЕАКЦІЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА НА ДІЮ СТРЕС-ПРОТЕКТОРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЗАПАЛЕННІ

Доповнено відоме уявлення про сприятливу дію стрес-протекторів (тіоцетаму, тіотриазоліну, пірацетаму) на функціональний стан слизової оболонки порожнини рота патоморфологічними даними, що одержані на моделі гострого стоматиту у щурів. Встановлено, що за цих умов структурна реакція дослідженої тканини характеризується зменшенням ознак запалення, кератозу, ступеня склерозу та покращенням кровопостачання. Відмічено різноспрямовані цитофотометричні зміни порівняно з інтактним контролем, серед яких повністю відновлюються PAS-позитивні глікозаміноглікани.

Ключові слова: *слизова оболонка порожнини рота, запалення, структурні зміни, стрес-протектори, корекція.*

L.T. Kirichuk, O.N. Pliten, L.D. Popova, R.O. Kalchuk

STRUCTURAL RESPONSE OF ORAL MUCOSA FOR STRESS-PROTEKTORS ACTION IN EXPERIMENTAL INFLAMMATION

Our pathomorphologic data obtained on the model of acute stomatitis rats have supplemented known view of the favorable effect of stress-protectors (Tiocetame, Thiotriazoline, Piracetame) on the functional state of the oral mucosa. Under these conditions the investigated structural tissue reaction is characterized by reduction of inflammation, keratosis, degree of sclerosis and improving blood supply was found. Multidirectional cytophotometric changes compared with the intact control, among them are fully restored PAS-positive glycosaminoglycans was noted.

Key words: *oral mucos, inflammation, structural changes, stress-protectors, correction.*

Поступила 03.06.14

УДК 616.37-002:612.017.1

Н.А. Клименко, Е.А. Руднева, О.А. Омельченко*, Е.Ю. Литвиненко**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Харьковский национальный медицинский университет*

РЕАКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗВИТИИ В ОРГАНИЗМЕ ПЕРВИЧНО ХРОНИЧЕСКОГО ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

На модели первично хронического иммунного воспаления типа адьювантного артрита у крыс показано, что реакции поджелудочной железы, в частности ее эндокринной части и эндокриноцитов экзокринной части, являются одними из общих проявлений воспаления при первично хроническом иммунном воспалении, о чем свидетельствует увеличение белково-синтетической функции поджелудочной железы в ранние сроки хронического воспаления и уменьшение в более поздние. При этом происходит снижение морфофункционального состояния поджелудочной железы с уменьшением количества островков Лангерганса и плотности их расположения (от 7-х до 14-х суток), как реализация адаптивных процессов, и заметным снижением указанных показателей к 28-м суткам на фоне выраженного нарушения кровообращения, что ассоциируется со склерозом и атрофией железы с последующей ее деформацией.

Ключевые слова: *первично хроническое иммунное воспаление, поджелудочная железа, морфофункциональное состояние, морфометрия.*

В настоящее время довольно часто встречаются первично хронические воспалительные процессы, что обусловлено нарушением реактивности организма [1, 2]. В частности, повышенная иммунологическая реактивность в виде реакций гиперчувствительности замедленного типа, аутоиммунных процессов выражается первично хроническим иммунным воспалением.

Данные литературы о влиянии воспаления на организм и о системных проявлениях воспаления в основном касаются реакций нервной, эндокринной (главным образом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой), иммунной систем, костного мозга, печени. Значительно меньше изучены реакции других органов на воспаление, в частности поджелудочной железы (ПЖ).

Цель исследования – изучение морфофункционального состояния ПЖ при развитии в организме первично хронического иммунного воспаления.

Материал и методы. Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, которых содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Моделью воспаления явилось первично хроническое иммунное воспаление типа адьювантного артрита, вызванного введением в субплантарный апоневроз

полного адьюванта Фрейнда в дозе 0,1 мл [3–6]. Исследования проводили в динамике, в основном на 7-е, 14-е и 28-е сутки после воспроизведения воспаления. Контролем были интактные животные.

Проводили гистологические исследования ткани ПЖ, для чего готовили парафиновые срезы толщиной $4-5 \cdot 10^{-6}$ м и окрашивали их гематоксилином и эозином и пикрофуксином по ван Гизон. При микроскопическом исследовании определяли характер строения железы, наличие или отсутствие кровоизлияний, очагов некроза, склеротических изменений, состояние микроциркуляторного русла, наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации, ее характер.

Для определения уровня белково-синтетической активности клеток ПЖ оценивали содержание рибонуклеопротеидов (РНП) в цитоплазме и дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП) в ядрах клеток с измерением оптической плотности методом цитофотометрии на срезах и окрашиванием на ДНП по Фельгену–Россенбеку (контроль – гидролиз с HCl) и РНП с помощью реакции Браше (контроль с кристаллической рибонуклеазой).

Препараты изучали на микроскопе Olympus VX-41 (Япония). Полученные данные статистически обрабатывали.

© Н.А. Клименко, Е.А. Руднева, О.А. Омельченко, Е.Ю. Литвиненко, 2014

Результаты и их обсуждение. При развитии в организме первично хронического иммунного воспаления достоверно снижается масса ПЖ на 1-е, 2-е и 28-е сутки с максимумом на 28-е (табл. 1). Наблюдается также тенденция к снижению размеров ПЖ на 28-е сутки. Снижение массы и тенденция к уменьшению размеров железы могут быть обусловлены ее атрофией, замещением паренхимы соединительной тканью и сморщиванием и взаимосвязаны со снижением морфофункциональной активности.

При микроскопическом исследовании ПЖ отличительные морфологические и морфометрические изменения, характеризующие функцию железы, обнаружены в основном в сроки 7, 14 и 28 суток.

Таблица 1. Органометрические показатели поджелудочной железы (ПЖ) при развитии первично хронического иммунного воспаления у крыс ($M \pm m$)

Срок исследования	Масса, кг · 10 ⁻³	Размеры ПЖ, м · 10 ⁻³
Контроль	9,50±0,30	3,2x4,5x2,1
6 ч	9,70±0,28	3,1x4,7x2,4
1-е сут	8,80±0,21*	3,6x4,2x2,4
2-е	8,30±0,19*	3,2x4,1x2,5
3-е	9,20±0,34	3,4x4,0x2,3
5-е	9,80±0,95	3,3x4,2x2,8
7-е	10,53±0,38	3,6x4,4x2,9
10-е	10,55±0,31	3,8x4,3x2,9
14-е	9,90±0,27	3,4x4,3x2,4
21-е	8,70±0,43	2,9x3,7x2,2
28-е	6,20±0,73*	2,0x3,1x1,6

Примечание. * $p < 0,05$; достоверно относительно контроля.

При изучении показателей белково-синтетической активности эндокриноцитов экзокринной части ПЖ установлено, что оптическая плотность ядер при реакции на ДНП во все сроки (7-е, 14-е сутки) значительно выше контрольной (табл. 2). В цитоплазме клеток показатель плотности при определении РНП на 7-е сутки больше, чем в контроле, а затем достоверно снижается на 14-е сутки относительно контроля с максимальным снижением на 28-е.

Микроскопическое исследование на 7-е сутки выявило несколько утолщенные фуксинофильные при окраске по ван Гизон тяжи, которые разделяют железу на дольки, между которыми располагаются сосуды с умеренно утолщенными стенками, что обусловлено отеком либо появлением в стенке сосудов нежных волокон соединительной ткани. Также между дольками располагаются нервные волок-

на и протоки, вокруг которых имеется легкая лимфогистиоцитарная инфильтрация (рис. 1). При микроскопическом исследовании на 14-е сутки обнаруживаются сосуды с утолщенными склерозированными стенками. Местами очаги соединительной ткани замещают дольки. Протоки частично склерозированы, вокруг них имеется не только лимфогистиоцитарная инфильтрация, но и обширные поля соединительной ткани, интенсивно окрашенной по ван Гизон в красный цвет, с выраженным отеком вокруг протоков (рис. 2).

Повышенное содержание ДНП в ядрах на 7-е сутки, по-видимому, свидетельствует об усилении функции ядра, а увеличенное количество РНП в цитоплазме клеток, преимущественно вокруг ядра, очевидно, отражает уси-

ленный выход хроматина из ядер клеток, в том числе за счет перераспределения последнего. Затем происходит уменьшение выхода хроматина, содержащего РНП, на 14-е и особенно 28-е сутки. Это свидетельствует о снижении белково-синтетической активности клеток в более поздние сроки хронического воспаления.

Плотность расположения островков Лангерганса динамично снижается на 7-е, 14-е и особенно 28-е сутки, но площадь островков увеличивается на 7-е и 14-е сутки и возвращается практически к такой же, как и в контроле, на 28-е сутки. Количество эндокриноцитов, которые, как известно, представлены преимущественно β -клетками, в островках достоверно уменьшается на 14-е и 28-е сутки с минимумом наличия их на 28-е сутки. Это может быть обусловлено при данном

Таблиця 2. Морфологические и морфометрические изменения в динамике первично хронического иммунного воспаления

Показатель	Контроль	7-е сут	14-е сут	28-е сут
Содержание ДНП в ядрах эндокриноцитов экзокринной части ПЖ, усл. ед.	0,883±0,026	1,386±0,041*	1,645±0,049*	1,894±0,057*
Содержание РНП в цитоплазме эндокриноцитов экзокринной части ПЖ, усл. ед.	0,689±0,0206	0,899±0,027*	0,511±0,024*	0,395±0,017*
Плотность расположения островков Лангерганса, $1,6 \cdot 10^{-6} \text{ м}^2$	4,470±0,134	3,490±0,093*	3,150±0,082*	1,960±0,059*
Площадь островков Лангерганса, $\text{м}^2 \cdot 10^{-9}$	6,760±0,203	10,770±0,323*	9,670±0,290*	6,480±0,190
Количество эндокриноцитов в островках	68,170±2,05	67,190±2,010	58,210±1,750*	46,120±1,380*
Содержание ДНП в ядрах β -клеток, усл. ед.	1,189±0,042	1,135±0,034	1,686±0,024*	1,168±0,006
Содержание РНП в цитоплазме β -клеток, усл. ед.	0,748±0,022	0,984±0,029*	0,928±0,028*	0,612±0,021*
Содержание ДНП в ядрах α -клеток, усл. ед.	0,848±0,025	1,126±0,033*	1,132±0,058*	0,127±0,004*
Содержание РНП в цитоплазме α -клеток, усл. ед.	0,705±0,021	0,994±0,029*	0,996±0,032*	0,618±0,031

виде воспаления атрофией ткани железы в ассоциации с развитием соединительной ткани, компенсаторными реакциями железы.

Эндокринный аппарат ПЖ, как и в контрольной группе, представлен ацинусами

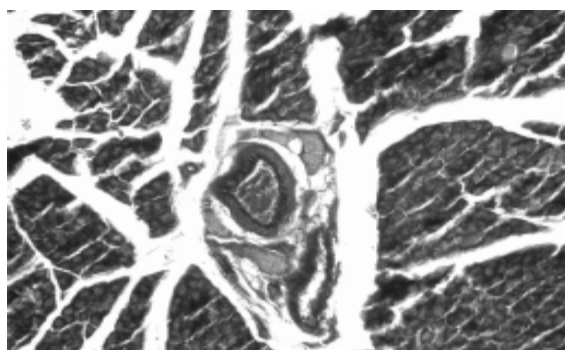


Рис. 1. Склероз стенок сосудов, паретическое расширение сосудов. Выраженный периваскулярный отек. Окраска по ван Гизон, $\times 100$

и имеет альвеолярную структуру. Между ацинусами располагаются значительно более грубые соединительнотканые волокна, окрашенные по ван Гизон в красновато-розоватый цвет. Ядро эндокриноцитов также несколько смещено на периферию, содержит более компактный эухроматин, нежели ядро клетки в контрольной группе. Цитоплазма клеток бо-

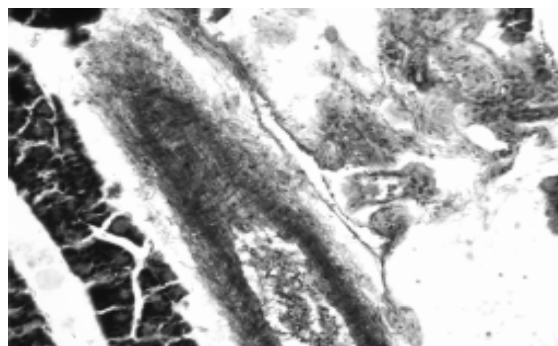


Рис. 2. Массивные поля соединительной ткани. Окраска по ван Гизон, $\times 200$

лее эозинофильна, диффузно мелкозерниста. Иногда встречаются эндокриноциты с мелкими округлыми светлыми вакуолями. Междольковые сосуды на 7-е сутки расширены, выполнены эритроцитами, с неравномерно выраженной пролиферацией эндотелия по периметру сосуда, вокруг сосудов имеются массивные скопления лимфоцитов, вплоть до формирования лимфоидного островка (рис. 3).

Гистохимические исследования оптической плотности β -клеток в реакции на ДНП в ядрах свидетельствуют о повышении функции клеток на 14-е сутки. Содержание РНП в цитоплазме достоверно повышается на 7-е и 14-е сутки, что, по-видимому, свидетельствует о компенсаторном повышении функции β -клеток, а затем достоверно снижается относительно контроля на 28-е сутки, что указывает на замедление выхода хроматина из ядра.

Гистохимические исследования оптической плотности α -клеток в реакции на ДНП в ядрах свидетельствуют о повышении функции α -клеток во все сроки исследования с максимумом на 14-е сутки. Содержание РНП в цитоплазме достоверно повышается на 7-е и 14-е сутки и возвращается к цифрам, близким к контрольной группе, на 28-е сутки, что свидетельствует о выходе хроматина в ранние сроки, а затем о замедлении его выхода и, соответственно, снижении активности клеток в поздние сроки исследования.

Таким образом, при первично хроническом иммунном воспалении обнаруживается увеличение интенсивности реакции на ДНП в ядрах и РНП в цитоплазме клеток эндокринной части ПЖ в ранние сроки и снижение ко-

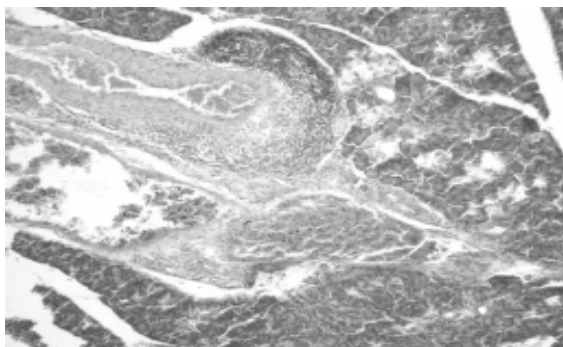


Рис. 3. Расширение междольковых сосудов с наличием в них эритроцитов. Неравномерно выраженная пролиферация эндотелия. Скопление лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

личества РНП в цитоплазме в более поздние сроки. Это свидетельствует о компенсаторном усилении белково-синтетической функции в ранние сроки наблюдения и постепенном снижении ее в более поздние.

В то же время в эндокриноцитах экзокринной части ПЖ оптическая плотность ядер при определении ДНП во все сроки выше контрольной со снижением ее на 28-е сутки, показатель плотности ядер при определении РНП выше на 7-е сутки и ниже на 14-е, с минимумом на 28-е сутки. Повышение содержания РНП в цитоплазме клеток, преимущественно вокруг ядер, на 7-е и 14-е сутки, по-видимому, также отражает выход хроматина из ядер клеток за счет его перераспределения. Затем, на 28-е сутки, происходит снижение выхода хроматина, содержащего РНП. Последнее может свидетельствовать о повышении белково-синтетической активности клеток в ранние сроки воспаления, а затем о снижении в более поздние сроки с преимущественной локализацией хроматина в ядре.

Плотность расположения островков Лангерганса динамично снижается на 7-е, 14-е и особенно 28-е сутки. Прослеживается тенденция реализации адаптивных процессов железы в ответ на длительно существующий воспалительный процесс.

Количество эндокриноцитов, которые, как известно, представлены преимущественно β -клетками, в островках достоверно уменьшается на 14-е и 28-е сутки. Это может быть обусловлено прежде всего монотонной атрофией ткани ПЖ, а также развитием соединительной ткани и адаптивными процессами в железе.

В целом ПЖ вовлекается в патогенез первично хронического иммунного воспаления как одна из общих реакций организма на воспалительный процесс. При этом морфофункциональная активность железы снижается с максимумом к последнему сроку исследования (28-м суткам). Это ассоциировано с явлениями выраженного нарушения кровообращения с развитием склероза и атрофии и последующей деформацией железы.

Механизм вовлечения ПЖ в общую реакцию организма при воспалении, по-видимому, является общим для всех системных проявлений воспаления и состоит во влиянии на различные органы и ткани цитокинов и дру-

гих медиаторов воспаления, высвобождаемых активированными лейкоцитами очага и периферической крови.

Выводы

1. Реакции поджелудочной железы, в частности ее эндокринной части и эндокриноцитов экзокринной части, являются одними из общих проявлений воспаления при первично хроническом иммунном воспалении, о чем свидетельствует увеличение белково-синтетической функции поджелудочной железы в

ранние сроки хронического воспаления и уменьшение – в более поздние.

2. При этом происходит снижение морфофункционального состояния поджелудочной железы с уменьшением количества островков Лангерганса и плотности их расположения (от 7-х до 14-х суток), как реализация адаптивных процессов, и заметным снижением указанных показателей к 28-м суткам на фоне выраженного нарушения кровообращения, что ассоциируется со склерозом и атрофией железы с последующей ее деформацией.

Литература

1. Клименко Н.А. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко. – Харьков, 2010. – 88 с.
2. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.
3. Чернух А.М. Воспаление: Очерки патологии и экспериментальной терапии / А.М. Чернух. – М. : Медицина, 1979. – 448 с.
4. Adjuvants and autoimmunity / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // Lupus. – 2009. – Vol. 18, № 13. – P. 1217–1225.
5. Marrack P. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium / P. Marrack, A.S. McKee, M.W. Munks // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 287–293.
6. Alum induces innate immune responses through macrophage and mast cell sensors, but these sensors are not required for alum to act as an adjuvant for specific immunity / A.S. McKee, M.W. Munks, M.K. MacLeod [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 183, № 7. – P. 4403–4414.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2001. – С. 144–155.

М.О. Клименко, О.О. Руднева, О.О. Омельченко, О.Ю. Литвиненко РЕАКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ РОЗВИТКУ В ОРГАНІЗМІ ПЕРВИННО ХРОНІЧНОГО ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ

На моделі первинно хронічного імунного запалення по типу ад'ювантного артриту у щурів виявлено, що реакції підшлункової залози, зокрема її ендокринної частини та ендокриноцитів екзокринної частини, є одними із загальних проявів запалення при первинно хронічному імунному запаленні, що підтверджується збільшенням білково-синтетичної функції підшлункової залози у ранні строки хронічного запалення та зменшенням у більш віддалені. При цьому відбувається зниження морфофункційного стану підшлункової залози зі зменшенням кількості островців Лангерганса та щільності їх розташування (від 7-ї до 14-ї доби), як реалізація адаптивних процесів, та помітним зниженням указаних показників до 28-ї доби на тлі значного порушення кровообігу, що асоціюється зі склерозом і атрофією залози з наступною її деформацією.

Ключові слова: первинно хронічне імунне запалення, підшлункова залоза, морфофункційний стан, морфометрія.

N.A. Klimenko, E.A. Rudnyeva, O.A. Omelshenko, E.Yu. Litvynenko PANCREAS REACTIONS IN PRIMARY CHRONIC IMMUNE INFLAMMATION IN THE BODY

Using the model of primary chronic immune inflammation type of adjuvant arthritis in rats it was shown that pancreas reactions, in particular ones of its endocrine part and endocrine cells in exocrine part, are one of the most general inflammatory signs in primary chronic immune inflammation. Increase of pancreas' protein synthesizing function during early stages of chronic inflammation and decrease of it at later stages support this claim. In the meantime morphofunctional state of the pancreas stagnates and number of islet of Langerhans and density of their location decrease (from 7th to 14th day). These are signs of adaptive processes realization. Later on closer to 28th day these values decrease and blood flow is compromised, which is associated with sclerotic and atrophic changes of the pancreas with its deformation on later stages.

Key words: primary chronic immune inflammation, pancreas, morphofunctional state, morphometry.

Поступила 05.06.14

УДК 616.72-018.3-007.233-089

А.В. Литовченко, Н.И. Березка, Г.И. Губина-Вакулик, Е.В. Мирошниченко
Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗА В РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ СТИМУЛЯЦИИ МЕХАНОЦИТОГЕНЕЗА НА МОДЕЛИ ХОНДРОМАЛЯЦИИ

Теоретически и экспериментально обоснована артроскопическая хирургическая технология лечения больных с хондромалацией суставного хряща. Наибольшее количество клеточных предшественников хондрогенеза локализовано на границе эндоста и костно-мозговой полости.

Ключевые слова: *коленный сустав, хондромалация, суставной хрящ.*

Последние десятилетия наблюдается интерес к изучению гистогенеза скелетных тканей, чему способствовал анализ теоретических положений о гистогенетических рядах, клеточных дифферонах, современных критериях определения клеточной совокупности, определяемой как дифферон. Согласно современным представлениям, предшественниками механоцитов являются стволовые стромальные клетки, производные скелетной мезенхимы. Последние, как известно, локализируются в строме костного мозга и при определенных условиях способны дифференцироваться по хондробластическому пути [1–3].

При хондромалации суставного хряща III–IV типа поражаются все его слои (от поверхностного до глубокого) и в процесс вовлекается субхондральная кость. Большинство фармакологических препаратов, обладающих обезболивающими, противовоспалительными, хондропротекторными и хондромодулирующими свойствами, в таких патологических условиях неэффективны [4–7].

По нашему мнению, малоинвазивные оперативные вмешательства, которые способны стимулировать костный мозг к хондрогенезу, являются перспективными, репаративные возможности хрящевой ткани напрямую зависят от стартового количества плюрипотентных клеток костного мозга. Поиск «источника» наибольшего скопления скелетогенных мезенхимальных клеток костного мозга является актуальным.

Цель исследования – оптимизация хирургической технологии, способной стимулиро-

вать, транспортировать предшественников хондробластов в предполагаемую зону хондрорепарации.

Материал и методы. Для изучения механизмов течения репаративного хондрогенеза на фоне хондромалации суставного хряща были проведены исследования на 60 половозрелых крысах-самцах весом 180–200 г. Экспериментальных животных разделили на 4 группы: 1-я (контрольная) – животные, у которых формировали дегенеративную хондромалацию (дырчатый дефект наносили в области мыщелка бедренной кости бором на расстоянии 2 мм от субхондральной кости, моделировали анатомо-функциональное несоответствие в суставе путем пересечения коллатеральной связки). Животных выводили из эксперимента на 28-е сутки; 2-я – животные, которым после моделирования хондромалации спицей до 0,5 мм рассверливали субхондральную кость в области дефекта; 3-я – животные, которым после моделирования хондромалации спицей до 0,5 мм осуществляли туннелизацию в области дефекта субхондральной кости до губчатого вещества; 4-я – животные, которым после моделирования хондромалации осуществляли туннелизацию костномозговой полости.

Из эксперимента животных выводили на 7-е, 14-е и 21-е сутки. Содержание и уход за животными проводились в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) и национальными «За-

© А.В. Литовченко, Н.И. Березка, Г.И. Губина-Вакулик, Е.В. Мирошниченко, 2014

гальними етичними принципами дослідів на тваринах», прийнятими Первым національним конгресом по біоетиці (Київ, 2001).

Після вивода живих тварин з експерименту колінний сугав ізвлекали, очищали від м'яких тканин, декальцинували в розчині трихлоруксусної кислоти, проводили через спирти зростаючої крєпости, заливали в парафин. Срези товщиною 5–6 мкм окрашували гематоксилин-єозини, пікрофуксини по ван Гизон, галлоцианин-хромовими квасцями по Эйнарсону на суммарні нуклеїнові кислоти. Іспользує останню окраску, виконували цитофотометричне визначення вмісту суммарних нуклеїнових кислот в молодих хондрокітах сугавного хряща во всіх групах. Для докзательства передполаганого костномозгового дсточника молодих, камбіальних кліток провели імуногістохімічне дослідження з іспользує антител Кі-67 (Dako) і овідин-біотинової візуалізацією. Антиген Кі-67, як ізвестно, присутствує в лубої ділящійся клітці. Для імуногістохімічного дослідження взят матеріал двох термів – 7 і 14 суток, так як в термі 21 сутки при відсутності іммобілізації сугаву живих тварин відбувається рзрушення знові образованного хряща з превалюванням рзрушення над регенерацією во всіх групах (однако необхідно відзначити, що в 4-й основній групі зохраненість хряща максимальна по сранню з іншими групами).

Результати і їх обсудження. У ітактних живих тварин мечені клітки в хрящевій пластинці здорового колінного сугаву відсутні, за ісключенням окремих малих, темних, горизонтально розположених кліток в наружній зоні. В тканині червоного костного мозгу в області епіфіза Кі-67-позитивні клітки присутствують в умереному кількості, що характерно для рівня фізіологічної регенерації кліток (рис. 1). У живих тварин контрольної групи на 7-й день експерименту сугавний хрящ оказався суттєво рзрушений, особливо по центру поверхності. В цій області, очевидно, швидко рзрушилися і камбіальні хрящеві клітки – хондробласти, локалізуючі в наружній зоні. При аналізі вираженості Кі-67-позитивності на периферії хряща удалось відзначити деяке кількість ділящійся хонд-

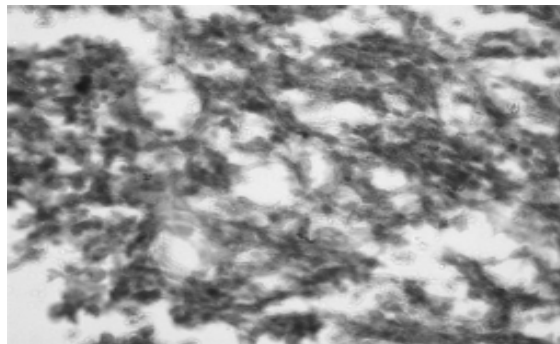


Рис. 1. Костний мозг в епіфізі бедренної кістки ітактної крєси. Небольшое количество Кі-67-позитивних кліток.
Уровень фізіологічної регенерації в костном мозгу невысокий, $\times 400$

робластов під зохранившимися ділянками наружної зони. На 14-й день рзрушення хряща уже домінує над регенерацією, Кі-67-позитивні клітки – єдиничні (рис. 2), а ділянками в нижніх шарах наружної зони відкриваються безструктурні маси червоної окраски, які можна трактувати як рештки погібших ділящійся хондробластов.

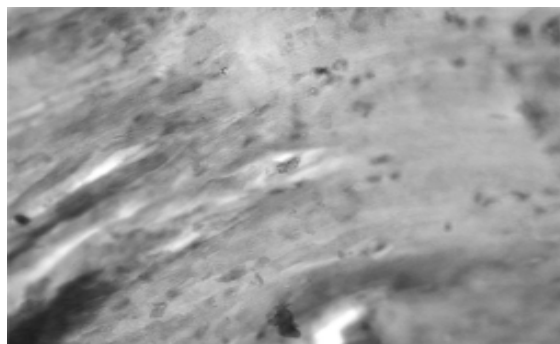


Рис. 2. Структура хрящевій тканині у крєси контрольної групи на 14-й день експерименту. Єдиничні Кі-67-позитивні клітки на середньому рівні.
Признаки рзрушення, рзслоєння хрящевій пластинки поверхнього рівня, $\times 400$

В просторі під костною пластинкою сугавного хряща колінного сугаву крєси костний мозг має ознаки активної проліферативного процесу, так як мечені клітки розполагаються більшими групами (рис. 3).

У живих тварин 2-ї групи значуща частина сугавного хряща к 7-м суткам експерименту уже не має наружної зони, і мечені, то є проліферуючі хондро-

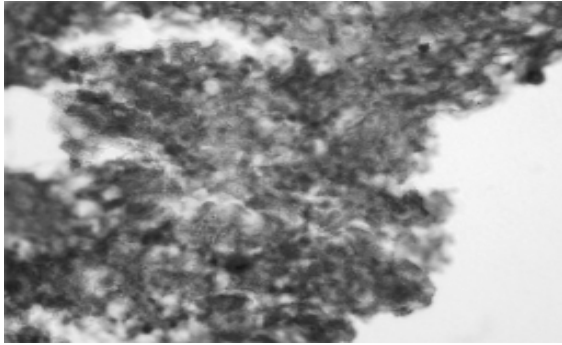


Рис. 3. Небольшая активация пролиферативного процесса в костном мозге эпифиза бедренной кости контрольной крысы на 14-е сутки эксперимента. Наличие крупных групп Ki-67-позитивных клеток, $\times 400$

бласты практически отсутствуют. Глубокий слой хрящевой пластинки оказался кальцифицирован, и, что интересно, в толще окостеневшего хряща или близко к нему встречаются погибшие и живые меченные клетки, происхождение которых возможно только из при-



Рис. 4. Небольшое количество Ki-67-меченных клеток в глубоком слое хряща у животного 2-й группы на 7-е сутки эксперимента, $\times 400$

лежащего костного мозга (рис. 4).

Уже на 14-е сутки эксперимента Ki-67-позитивные клетки в хрящевой ткани сустава отсутствуют, суставная поверхность неровная, рыхлая, ядра многих сохранившихся хондроцитов имеют признаки маргинации хроматина и хроматолизиса. Можно утверждать, что регенераторный потенциал хрящевой пластинки у животных 2-й группы на 14-е сутки полностью исчерпан (рис. 5). Отмечено небольшое участие костномозговых стволовых клеток в регенерации суставной хрящевой пластинки.

Для животных 3-й группы на 7-е сутки эксперимента характерно выраженное деление хондробластов наружной зоны (Ki-67-позитив-

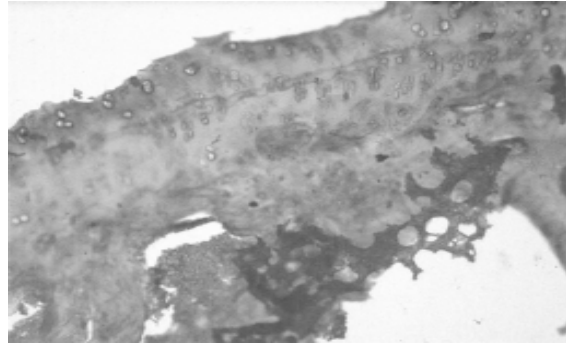


Рис. 5. Хрящевая пластинка крысы 2-й группы на 14-е сутки эксперимента. Ki-67-позитивные клетки отсутствуют, $\times 400$

ность многих из них), многочисленность хондробластов, и при этом местами наружная зона разрушена из-за диспозиционирования костей. Гипертрофичное состояние костной пластинки хряща у этих животных можно считать компенсаторным механизмом, обеспечивающим сохранение функции сустава.

На 14-е сутки эксперимента хондромалация суставной пластинки прогрессирует. Хондроциты гибнут, но некоторые из них еще сохранили частично коричневую окраску, что свидетельствует об их камбиальной сути. Причем их происхождение – это, очевидно, костный мозг эпифизарной полости, который в этот срок эксперимента выглядит опустошенным (рис. 6). То есть можно предположить, что стволовые клетки эпифизарной камеры костного мозга у животных 3-й группы восполняли недостаток камбиальных хондробластов из наружной зоны.

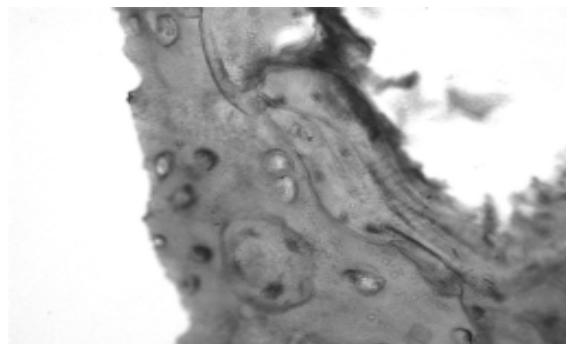


Рис. 6. Хрящевая пластинка крысы 3-й группы на 14-е сутки эксперимента. Ki-67-позитивные клетки имеются, наружная зона полностью разрушена, $\times 400$

У животных 4-й основной группы на 7-е сутки эксперимента наблюдается общая картина появления меченных хондробластов

в сохранившейся наружной зоне. Костный мозг в эпифизарной камере интенсивно Ki-67-позитивный (Ki-67-меченные клетки имеются как на наружной зоне, так и в глубоком слое хряща, что указывает на участие костномозговых стволовых клеток в регенераторном процессе), рис. 7.

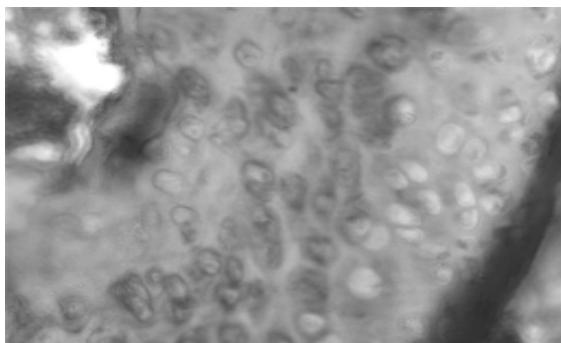


Рис. 7. Хрящевая пластинка крысы 4-й группы на 7-е сутки эксперимента, $\times 400$

На 14-е сутки эксперимента на фоне гораздо лучшего морфофункционального состояния суставного хряща по сравнению с животными контрольной, 2-й и 3-й групп Ki-67-позитивные, то есть делящиеся хондробласты можно увидеть не только в глубоких слоях хрящевой пластинки, контактирующих с костным мозгом (как у крыс 2-й и 3-й основных групп), рис. 8, но и в толще хрящевой пластинки, где меченных клеток оказывается очень много (рис. 9).

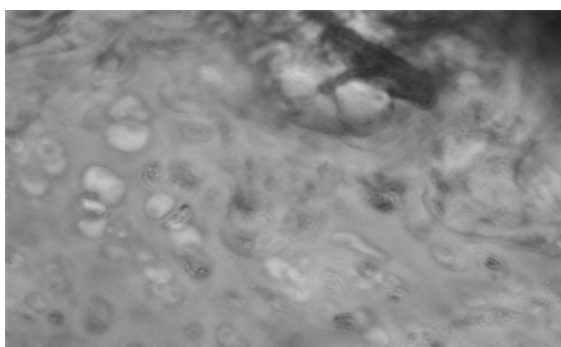


Рис. 8. Многочисленные Ki-67-меченные клетки в глубоком слое хрящевой пластинки на 14-е сутки эксперимента, $\times 400$

Можно предположить, что это – участки, расположенные около «туннеля», по которо-

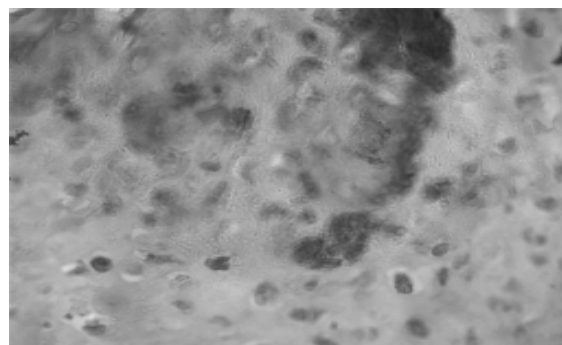


Рис. 9. Обилие Ki-67-меченных клеток в глубоком слое хрящевой пластинки вокруг «туннеля» на 14-е сутки эксперимента, $\times 400$

му возможна свободная миграция стволовых клеток в поврежденный хрящ, где необходима клеточная регенерация.

Использование в данном исследовании иммуногистохимической реакции на антиген Ki-67 позволило оценить особенности регенераторного потенциала у экспериментальных животных при произвольном течении смоделированной хондромалиции и при разных условиях оптимизации хондрогенеза: рассверливание в зоне дефекта субхондральной кости, туннелизацию в области дефекта субхондральной кости до губчатого вещества и туннелизацию костномозговой полости, что могло стимулировать пролиферацию хондробластов, обеспечивать интерстициальный рост хряща.

Оказалось, что стволовые клетки костного мозга при рассверливании хрящевого дефекта (зоны хондромалиции) до губчатого вещества дают немногочисленные клоны пролиферирующих хондробластов, которые мигрируют в глубокий слой хрящевой пластинки, делясь и дифференцируясь в хондроциты. Формирование сквозного «туннеля» в костномозговую полость обеспечивает массовую миграцию в хрящ делящихся клеток, производных костномозговых стволовых клеток.

Выводы

1. Наибольшее количество клеток-предшественников хондробластов локализовано на границе эндоста и костномозговой полости.

2. Использование артроскопической туннелизации костномозговой полости у больных с хондромалицией коленного сустава теоретически и экспериментально обосновано.

Литература

1. Голобов В.Г. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон / В.Г. Голобов, Р.В. Деев // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 9–35.
2. Плюрипотентность клеток костного мозга и перспективы их использования в клеточной терапии / Е.А. Щегельская, Ю.Е. Микулинский, А.В. Ревущин [и др.] // Онтогенез. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 228–235.
3. Лікування експериментальної суглобової патології у тварин за допомогою диференційованих мезенхімальних стовбурових клітин / Н.О. Волкова, І.А. Засаднюк, О.І. Гончарук [та ін.] // Ветеринар. медицина. – 2008. – № 89. – С. 80–85.
4. Штробель М. Руководство по артроскопической хирургии: в 2 т. / пер. с англ. под. ред. А.В. Королева / М. Штробель. – М. : Изд-во Панфилова; Бином. Лаборатория знаний, 2012. – 672 с.
5. Корж Н.А. Повреждение хряща коленного сустава / Н.А. Корж, М.Л. Головаха, В. Орлянский. – Запоріжжя : Просвіта, 2013. – 126 с.
6. Зоря В.И. Деформирующий артроз коленного сустава / В.И. Зоря, Г.Д. Лазишвили, Д.Е. Шпановский. – М. : Литтерра, 2010. – 320 с.
7. Зазірний І.М. Хірургічне лікування дефектів хряща колінного суглоба / І.М. Зазірний, В.Г. Євсєєнко. – К. : Здоров'я, 2010. – 176 с.

А.В. Літовченко, М.І. Березка, Г.І. Губіна-Вакулик, О.В. Мірошніченко
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕПАРАТИВНОГО ХОНДРОГЕНЕЗУ В РІЗНИХ УМОВАХ СТИМУЛЯЦІЇ МЕХАНОЦИТОГЕНЕЗУ НА МОДЕЛІ ХОНДРОМАЛЯЦІЇ

Теоретико-експериментально обґрунтована артроскопічна хірургічна технологія лікування хворих з хондромалациєю колінного суглоба. Найбільша кількість клітин-попередників хондрогенезу локалізована на межі ендосту і кістково-мозкової порожнини.

Ключові слова: колінний суглоб, хондромалациї, суглобовий хрящ.

A.V. Litovchenko, M.I. Berezka, G.I. Gubina-Vakulik, O.V. Miroshnichenko
REPARATIVE CHONDROGENESIS FEATURES IN DIFFERENT CONDITIONS OF STIMULATION OF MECHANOCITOGENESIS AT THE MODEL OF CHONDROMALACIA

An arthroscopic surgical technique of treating patients with chondromalacia of the articular cartilage was justified in the experimental study. The greatest number of progenitor cell chondrogenesis are localized at the border of endosteum and the medullary cavity.

Key words: knee joint, chondromalacia, articular cartilage.

Поступила 25.09.14

УДК 611.018.82:577.21

С.Ю. Масловский, К.Н. Золотько, В.А. Панасенко, Н.И. Клочко, О. А. Трач
Харьковский национальный медицинский университет

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЛУЧЕНИЯ, ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ИНДУЦИРОВАННЫХ НЕЙРОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Обобщены последние открытия в области исследования клеточной пластичности и рассмотрены пути получения различных подтипов индуцированных нейрональных клеток. Выявлено пять наиболее важных факторов транскрипции для получения индуцированных нейрональных клеток из мышечных и человеческих фибробластов. Показано, что пул ВМ, включающий *Vim2*, *Ascl1* и *Myt1L* транскрипционные факторы, имеет важное значение для индукции нервных клеток, обладающих как молекулярными, так и основными функциональными свойствами нейронов. Добавления подтип-специфических транскрипционных факторов в перепрограммирующую смесь может направить фибробласты к дифференциации в желаемые подтипы клеток нервной ткани.

Ключевые слова: индуцированные нейрональные клетки, транскрипционные факторы, трансдифференцировка.

Стволовые клетки (СК) являются самыми ранними типами клеток в последовательной цепи процессов, обеспечивающих образование и поддержание большинства клеточных линий взрослого человека. Эти процессы включают пролиферацию клеток, их миграцию, дифференцировку, созревание и апоптоз. Будучи предшественниками всех тканей организма, СК способны существовать *in vivo* в недифференцированном состоянии и самообновляться.

Эмбриональные СК (ЭСК) – это клетки внутренней массы бластоцисты, которые способны дифференцироваться во все виды клеток взрослого организма, развивающихся из трех зародышевых листков: экто- мезо- и энтодермы.

Способность СК дифференцироваться в любые виды клеток организма, кроме клеток внешних эмбриональных тканей, называется плюрипотентностью. Мультипотентность допускает дифференцировку в различные клетки в пределах только одного вида ткани.

Региональными СК являются мультипотентные клетки взрослого организма, способные к дифференцировке в зрелые клетки «своего» органа и к трансдифференцировке. Более дифференцированные клетки называются прогениторными, или транзиторными. Они активно пролиферируют, имеют некоторые

специфические маркеры зрелых клеток, однако уже не способны к самообновлению [1].

Региональные СК различных органов и тканей могут быть получены из эмбриональных в лабораторных условиях. В 2006 г. Синья Яманака впервые получил индуцированные плюрипотентные СК (иПСК) из мышечных фибробластов методом вирусной трансфекции генов: *oct 3/4*, *sox2*, *klf-4* и *c-myc*. По своим свойствам иПСК в значительной степени соответствовали ЭСК.

Индукцированные СК (иСК) – это клетки, полученные из каких-либо иных клеток путем эпигенетического перепрограммирования.

В настоящее время существует три пути перепрограммирования соматических клеток в плюрипотентные СК [2]:

- пересадка ядер, взятых из соматических клеток, в оплодотворенную яйцеклетку, из которой предварительно удалено ядро [3, 4];
- слияние соматических клеток с плюрипотентными СК [5];
- модификация соматической клетки, индуцирующая её превращение в стволовую с помощью генетического материала, кодирующего белковые репрограммирующие факторы [6–8], рекомбинантные белки [9, 10]; микроРНК [11–13]; синтетические самореплицирующиеся полицистронные РНК [14] и низкомолекулярные биологически активные веще-

© С.Ю. Масловский, К.Н. Золотько, В.А. Панасенко и др., 2014

ства [15–17]. Довольно перспективным является получение iPСК методом невирусной трансфекции самовоспроизводящейся полицистронной синтетической РНК (VEE-RF RNA), кодирующей четыре фактора транскрипции: KLF4, OCT4, SOX2 и c-MYC или GLIS1 [14].

Стволовые клетки нервной системы

В 60-х гг. прошлого столетия было установлено наличие делящихся клеток в гиппокампе зрелых крыс. Позже было доказано, что новые нейроны образуются не только в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа взрослого человека, но также и в субвентрикулярной зоне боковых желудочков. Основным источником СК ЦНС взрослых являются клетки эпендимы боковых желудочков [1].

Дальнейшие исследования, проведенные на взрослых млекопитающих, показали, что после экспозиции со специфическими факторами роста мультипотентные СК, способные к образованию глиальных клеток и нейронов, могут быть выделены из различных регионов ЦНС: коры мозга и обонятельного эпителия человека, спинного мозга крысы, полосатого тела головного мозга грызунов. Изучение прогениторных клеток из регионов мозга, находившихся в покое, позволило заключить, что нейрогенез в мозгу взрослых млекопитающих лимитируется не отсутствием клеток-предшественников, а, скорее, недостатком факторов, которые регулируют дифференцировку, и/или отсутствием возможности миграции клеток в ткани мозга. В связи с этим, несмотря на наличие СК в ткани головного мозга, возможность самостоятельной регенерации ЦНС крайне мала [1, 18]. Из-за крайне низкой способности к регенерации собственных прогениторных клеток возникает необходимость в получении таковых из других, более доступных источников, чем органы нервной системы, с последующим их введением в очаги поражения ЦНС.

Отечественными учеными была показана возможность дифференцировки *in vitro* клеток стромы костного мозга мыши в клетки нервной ткани под действием ретиноевой кислоты и фактора, подавляющего лейкемию (LIF) [19]. Была изучена эффективность трансплантации индуцированных нейрональных клеток (иНК) пациентам с болезнью Паркинсона и получены положительные резуль-

таты. Было выявлено, что использование клеток, индуцированных в нейрональном направлении из региональных СК стромы костного мозга, не приводило к реактивной гиперплазии глиии вокруг зон введения, что имело место при использовании эмбриональных нервных клеток [20].

Необходимо отметить, что, несмотря на уже достигнутые результаты, получение клеток костного мозга – сложная и болезненная процедура. Альтернативой может стать получение индуцированных нейронов из фибробластов или других дифференцированных клеток.

Рядом исследователей доказано, что эпигенетическое состояние предельно дифференцированных клеток не является статическим и может быть возвращено к менее дифференцированному состоянию [2, 4, 21]. Недавно были обнаружены пути прямого превращения фибробластов в иНК, что свидетельствует о возможности прямых межлинейных превращений между весьма отдаленными клеточными типами [22].

Превращение мышинных фибробластов в нейроны

В связи с тем, что факторы транскрипции играют определяющую роль в судьбе клетки, была выдвинута гипотеза, что усиленная экспрессия комбинации таких факторов может быть достаточной для прямого превращения мышинных фибробластов в нейрональные клетки [23].

При систематическом оценивании результатов воздействия различных комбинаций из 19 генов-кандидатов обнаружено пять транскрипционных факторов: *Ascl1*, *Bmi2*, *Olig2*, *Zic1*, *Myt1l*, которые являются наиболее важными генами для получения нейрональных клеток из фибробластов. Кроме того, оказалось, что пул ВМ, включающий *Bmi2*, *Ascl1* и *Myt1l*, необходим для индуцирования нейрональных клеток, которые содержат как молекулярные, так и главные, функциональные свойства нейронов. Введение ВМ-факторов методом ретровирусной трансфекции способствовало эффективному превращению эмбриональных фибробластов (20 % за 2 недели) в иНК. То есть превращение фибробластов в нейрональном направлении происходит значительно быстрее и более эффективно, чем формирование iPСК [24]. Могут ли быть разработаны методы, позволяющие создавать челове-

ческие иНК для трансплантации? Некоторые исследования позволяют приблизиться к ответу на этот вопрос.

иНК из человеческих фибробластов

При ретровирусной трансфекции ВАМ-факторов в геном клетки человеческих фетальных фибробластов полученные нейрональные клетки оставались незрелыми и не могли генерировать потенциалы действия при деполяризации [25, 26]. Эта находка была подтверждена группой ученых, но была также отмечена пониженная выживаемость клеток [12]. Исследование 20 добавочных факторов в комбинации с ВАМ показало, что при дополнительном воздействии фактора NeuroD1 из группы bHLH можно достигнуть появления функциональных нейрональных клеток. Полученные человеческие иНК экспрессируют множество нейрональных маркеров, включая Tuj1, MAP2, NeuN, нейрофиламенты и синапсин, а также проявляют такие свойства, как появление характерных потенциалов действия. Более того, при культивировании с кортикальными нейронами могут быть определены токи, как спонтанные, так и вызванные постсинаптические, что свидетельствует о созревании синапсов. Однако первые функционирующие синапсы были обнаружены лишь после 5–6 недель, а это значит, что для полного созревания человеческих иНК требуется много времени. Названные факторы (Brn2, Ascl1, Myt 11, NeuroD1) также могут превратить постнатальные фибробласты крайней плоти в синаптически зрелые иНК при том же времени воздействия и с той же эффективностью. После прекращения действия экзогенных транскрипционных факторов иНК сохраняли приобретенную структуру и функцию. Общая эффективность индуцирования человеческих иНК при воздействии названных четырех факторов составила 2–4 % [23].

Множество различных комбинаций факторов транскрипции могут индуцировать иНК. Возможно существование нескольких путей получения нейрональных линий.

Подавляющее большинство факторов перепрограммирования, известных сегодня, повышают транскрипцию генов. Однако микроРНК, которая, как известно, действует преимущественно понижая активность гена, оказывается очень мощным фактором перепрограммирования. Две независимые группы ис-

следователей получили человеческие и мышьиные иПСК при добавлении микроРНК при отсутствии каких-либо транскрипционных факторов [11, 27].

A.S. Yoo et al. [28] показали, что внося miR-9/9* и miR-124, человеческие фибробласты могут быть перепрограммированы в нейроноподобные клетки, экспрессирующие паннейральный маркер MAP2. Несмотря на то, что были достигнуты значительные фенотипические изменения, одних только микроРНК оказалось недостаточно для индуцирования функциональных иНК. Между тем, добавление транскрипционных факторов NEUROD2, ASCL1 и MYT1L значительно увеличивает конверсионную эффективность и ведет к формированию иНК из фетальных и взрослых человеческих фибробластов со всеми основными функциональными свойствами нейронов, включая формирование синапсов. В процессе индукции иНК факторами NeuroD1, Ascl1, Myt11 и Brn2 микроРНК может заменить транскрипционный фактор Brn2 [25], хотя эта идея еще не была проверена на практике. Возможно, микроРНК действует и через другой механизм. Позже группа ученых [29] обнаружила преимущества miR-124 в формировании человеческих иНК. МикроРНК использовалась ими совместно с BRN2 и MYT1L, что способствовало пониманию функции микроРНК как дополнительной к BRN2. Удивительно, что результаты получены без использования транскрипционных факторов bHLH, однако появившиеся клетки были перепрограммированы в меньшей степени [29].

На сегодняшний день эффективность трансфекции РНК в нейросферы путем электропорации и липофекции составляет 40–50 и 60–70 % соответственно [30]. Использование синтетической иРНК в качестве альтернативного вектора для доставки генов – более эффективный метод индуцирования экспрессии генов без генетической модификации, он может оказаться альтернативой вирусным методам введения для получения индуцированных плюрипотентных или нейрональных клеток.

Индукция специфических подтипов человеческих и мышьиных иНК

Для клинического и экспериментального использования иНК необходимо сначала разработать пути получения нейронов с нейротрансмиттерными и регион-специфическими

признаками. иНК, полученные из клеток печени или фибробластов теми же перепрограммирующими факторами, имели свойства, характерные для возбуждающих нейронов. Этот факт сам по себе не означает получения регион-специфического фенотипа, а лишь свидетельствует о глутаматэргическом направлении дифференцировки «по умолчанию», что также видно при дифференцировке ЭСК [31, 32]. Добавление подтип-специфических транскрипционных факторов в перепрограммирующую «смесь» может направить клетки в сторону дифференцировки в другие желаемые подтипы. Например, Hb9-позитивные клетки, идентичные мотонейронам, могут быть получены из фибробластов при воздействии Lhx3, Hb9, Isl1, Ngn2 и VAM-факторов с эффективностью до 10%. Индуцированные мотонейронные клетки (иМНК), кроме проявления электрофизиологических свойств, подобных таковым у мотонейронов, устанавливают функциональные синаптические связи с мышечными трубочками. При трансплантации в развивающийся куриный спинной мозг большая часть иМНК была внедрена в передний рог мозга. При этом аксоны простирались к передним корешкам. К тому же клетки вели себя в условиях болезни (амиотрофического бокового склероза) подобно мотонейронам, полученным из ЭСК [33]. Другим клинически значимым нейрональным подтипом, который был интенсивно исследован, является группа среднемозговых дофаминергических нейронов. Их поражение имеет место при болезни Паркинсона. В двух контрольно-проверочных экспериментах было описано образование иНК, экспрессирующих тирозиновую гидроксилазу (ТГ) – фермент, ограничивающий степень биосинтеза катехоламинов [34, 35]. Lmx1a и Foxa2 совместно с VAM-пулом могут генерировать иНК, экспрессирующие ТГ, декарбоксилазу ароматических L-аминокислот (AADC) и другие важнейшие ферменты для биосинтеза катехоламинов, а также маркер среднего мозга Nurr1. Однако клетки не экспрессировали другие маркеры среднего мозга и не были способны выделять дофамин в среду.

М. Caiazzo et al. [35] показали, что мышечные иНК с дофаминергическими свойствами образуются при экспрессии транскрипционных факторов Ascl1, Nurr1 и Lmx1a. ТГ-позитив-

ные клетки коэкспрессировали везикулярный моноамидный транспортер 2 (VMAT2), дофаминовый транспортер (DAT), альдегидную дегидрогеназу 1a1 (ALDH1A1) и кальбиндин. Полученные клетки были способны выделять дофамин, что было установлено методом амперометрии и жидкостной хроматографии высокого разрешения. Интересно, что подобные результаты могут быть получены и на человеческих фибробластах при использовании тех же перепрограммирующих факторов. Однако в этом случае клетки не выделяли ни одного регионального маркера, специфичного для среднего мозга, и имели незрелую морфологию [35].

Более того, не была исследована способность клеток получать импульсы через синапсы. Отсутствие среднемозговых характеристик является препятствием на пути клинического применения, так как только «аутентичные» человеческие среднемозговые нейроны способны восстановить функцию, что видно на моделях болезни Паркинсона [39–41]. Поэтому была предпринята попытка сгенерировать иНК, которые бы более походили на среднемозговые дофаминовые нейроны [38]. При комбинированном воздействии шести факторов (Ascl1, Pitx3, Nurr1, Lmx1a, Foxa2 и En1) в присутствии моделирующих факторов Shh и FGF8 наблюдалась экспрессия общих маркеров дофаминовых нейронов TH, DAT, AADC и VMAT2. В среду также выделялся дофамин. Однако при тестировании *in vivo* клетки только частично сохраняли дофаминовую функцию. При анализе серии среднемозговых маркеров иНК не достигали таких же транскрипционных уровней, как эмбриональные или взрослые среднемозговые дофаминергические нейроны. Таким образом, даже шести транскрипционных факторов может быть недостаточно для полного перепрограммирования фибробластов в этот специфический нейрональный подтип.

Прямое генерирование полностью дифференцированных нейронов может быть полезным в моделировании болезней и трансплантационных исследованиях. Однако явным ограничением выделения постмитотических иНК является их неспособность к делению после перепрограммирования. Большое количество клеток необходимо для клеточно-замещающей терапии в клинических условиях

или при исследовании лекарств. Таким образом, необходимо индуцировать размножающиеся нейрональные СК (НСК) непосредственно из фибробластов.

НСК являются трипотентными региональными СК нервной системы, которые способны дифференцироваться в нейроны, астроциты и олигодендроциты.

J. Kim et al. [42] успешно превратили мышинные фибробласты в индуцированные НСК (иНСК). Ими были использованы те же перепрограммирующие факторы, что и при получении иПСК, которые, однако, действовали короткое время. Клетки помещали в среду, способствующую росту нейрональных прогениторных клеток. После установления необходимого времени и культуральных условий стали появляться колонии, напоминающие нейрональные розетковые клетки, экспрессирующие несколько релевантных маркеров. При спонтанной дифференцировке иНСК могут давать рост множеству нейрональных подтипов и астроцитарных клеток, то есть иНСК проявили себя как минимум потенциальными нейрональными клетками-предшественниками, однако клетки с характеристиками олигодендроцитов не были обнаружены [37, 43]. Несмотря на некоторую привлекательность, этот метод показал низкую эффективность в формировании розеткообразующих колоний.

Недавно был разработан метод получения индуцированных нейрональных прогени-

торных клеток из мышинных эмбриональных фибробластов при использовании химического коктейля VCR (V, VPA, ингибитор гистондеацетилаз; C, CHIR9021, ингибитор киназы синтазы гликогена-3 (GSK-3) и R, Repsox, ингибитор TGF-β) в условиях физиологической гипоксии. Такие химически индуцированные нейрональные прогениторные клетки (НПК) имеют сходство с НПК из мозга мышей относительно их способности к пролиферации и самообновлению, характеристик экспрессии генов и мультипотентности относительно различных нейроэктодермальных линий *in vitro* и *in vivo*. Дальнейшие эксперименты показали, что и другие составы, включающие ингибиторы гистондеацетилаз, ингибиторы GSK и TGF-β, проявляют подобные эффекты индукции НПК. Более того, химически индуцированные НПК могут быть также получены из фибробластов кончика хвоста мыши и из клеток осадка мочи человека тем же самым коктейлем VCR [44].

Использование указанных методов в молекулярной биологии позволит получать НСК в количествах, необходимых для клинического применения. Принципиально важной является перспектива использования методов трансфекции РНК и химических коктейлей типа VCR, так как они позволят отказаться от вирусов в качестве векторов переноса генов, а следовательно, послужат толчком к клиническому применению иНСК.

Перепрограммирующие факторы, используемые для получения различных видов клеток нервной системы из зрелых клеток мышей и человека

Перепрограммирующие факторы	Тип получаемых клеток	Источники
<i>Человеческие фибробласты</i>		
Brn2, Ascl1, Myt1L (NeuroD1, Zic1, Olig2)	Возбуждающий нейрон	[25, 26]
ASCL1, MYT1L, NEUROD2, miR9*, miR124		[28]
BRN2, MYTL1, miR124		[29]
Ascl1, Lmx1a, (Brn2, Myt1L, Foxa2, Nurr1)	Дофаминэргический нейрон	[34, 35]
Brn2, Ascl1, Myt1L, NeuroD1, Lhx3, Hb9, Isl1, Ngn2	Мотонейрон	[33]
<i>Мышинные гепатоциты</i>		
Brn2, Ascl1, Myt1L	Возбуждающий нейрон	[36]
<i>Мышинные фибробласты</i>		
Sox2, Oct4, Klf4, c-Myc	Нейрональные прогениторные клетки	[37]
Brn2, Ascl1, Myt1L	Возбуждающий нейрон	[23]
Ascl1, Nurr1, Lmx1a [Pitx3, Foxa2, En1]	Дофаминэргический нейрон	[35, 38]
Brn2, Ascl1, Myt1L, Lhx3, Hb9, Isl1, Ngn2	Мотонейрон	[33]

Примечание. В скобках указаны альтернативные перепрограммирующие факторы из различных исследований, которые приводят к получению того же нейронального подтипа.

Литература

1. *Петренко А.Ю.* Стволовые клетки. Свойства и перспективы клинического применения : монография / А.Ю. Петренко, Ю.А. Хунов, Э.Н. Иванов. – Луганск: Пресс-экспресс, 2011. – 365 с.
2. *Yamanaka S.* Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches / S. Yamanaka, H. M. Blau // *Nature*. – 2010. – Vol. 465. – P. 704–712.
3. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer / T. Masahito, A. Paula, S. Michelle [et al.] // *Cell*. – 2013. – Vol. 153 (6). – P. 1228–1238.
4. *Gurdon J.B.* From nuclear transfer to nuclear reprogramming: the reversal of cell differentiation / J.B. Gurdon // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2006. – Vol. 22. – P. 1–22.
5. *Do J.* Erasure of cellular memory by fusion with pluripotent cells / J. Do // *Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1013–1020.
6. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors / K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki [et al.] // *Cell*. – 2007. – Vol. 131 (5). – P. 861–872.
7. *Wei Wang.* Rapid and efficient reprogramming of somatic cells to induced pluripotent stem cells by retinoic acid receptor gamma and liver receptor homolog / Wei Wang, Pentao Liu // *PNAS*. – 2011. – Vol. 108. – P. 18283–18288.
8. *Lapasset L.* Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state / L. Lapasset, L. Jean-Marc // *Genes Dev.* – 2011. – Vol. 25. – P. 2248–2253.
9. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins / Hongyan Zhou, Shili Wu, Jin Young Joo [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2009. – Vol. 4 (5). – P. 381–384.
10. Activation of innate immunity is required for efficient nuclear reprogramming / L. Jieun, S. Nazish, H. Arwen [et al.] // *Cell*. – 2012. – Vol. 151 (3). – P. 547–558.
11. Highly efficient miRNA-mediated reprogramming of mouse and human somatic cells to pluripotency / F. Anokye-Danso, C. M. Trinedi, D. Jukr [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2011. – Vol. 8. – P. 376–388.
12. *Norikatsu M.* Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs / M. Norikatsu, M. Masaki // *Cell Stem Cell*. – 2011. – Vol. 8(6). – P. 633–638.
13. MicroRNAs in somatic cell reprogramming / B. Xichen, Z. Xihua, L. Baojian, [et al.] // *Current Opinion in Cell Biology*. – 2013. – Vol. 25 (2). – P. 208–214.
14. Efficient generation of human iPSCs by a synthetic self-replicative RNA / Y. Naohisa, G. Edwige, Li Hai-Ri [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2013. – Vol. 13(2). – P. 246–254.
15. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds / H. Pingping, Li Yanqin, Z. Xu [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 341 (6146). – P. 651–654.
16. Small molecules enable highly efficient neuronal conversion of human fibroblasts / L. Julia, M. Jerome, K. Jaideep [et al.] // *Nature Methods*. – 2012. – Vol. 9. – P. 575–578.
17. *Pandian G.* Programmable genetic switches to control transcriptional machinery of pluripotency / G. Pandian, H. Sugiyama // *Biotechnology J.* – 2012. – Vol. 7 (6). – P. 798–809.
18. *Масловский С.Ю.* Концепция о стволовых клетках применительно к некоторым проблемам современной медицины / С.Ю. Масловский, Ю.П. Костеленко // *Актуальные проблемы учения о тканях : матер. научн. конф.* – СПб., 2006. – С. 59–60.
19. Индуцированная дифференцировка клеток стромы костного мозга мыши в нервные клетки / Е.А. Щегельская, Ю.Е. Микульский, А.В. Ревещин [и др.] // *Цитология*. – 2011. – Т. 44, № 7. – С. 637–641.
20. *П'ятикоп В.О.* Нейрохірургічна корекція рухових порушень при паркінсонізмі (експериментальне та клінічне дослідження) : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.05 / В.О. П'ятикоп ; Ін-т нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України. – К., 2009. – 36 с.
21. *Jaenisch R.* Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming / R. Jaenisch, R. Young // *Cell*. – 2008. – Vol. 132. – P. 567–582.
22. *Vierbuchen T.* Direct lineage conversions: unnatural but useful? / T. Vierbuchen, M. Wernig // *Nat. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 892–907.
23. *Vierbuchen T.* Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors / T. Vierbuchen, A. Ostermeier, Z.P. Pang // *Nature*. – 2010. – Vol. 463. – P. 1035–1041.

24. Immortalization eliminates a roadblock during cellular reprogramming into iPS cells / J. Utikal, J.M. Polo, M. Stadtfeld [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 460. – P. 1145–1148.
25. Induction of human neuronal cells by defined transcription factors / Z.P. Pang, N. Yang, T. Vierbuchen [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 476. – P. 220–223.
26. Directed conversion of Alzheimer's disease patient skin fibroblasts into functional neurons / L. Qiang, R. Fujita, T. Yamashita [et al.] // *Cell*. – 2011. – Vol. 146. – P. 359–371.
27. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs / N. Miyoshi, H. Ishii, H. Nagano [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2011. – Vol. 8. – P. 633–638.
28. MicroRNA-mediated conversion of human fibroblasts to neurons / A.S. Yoo, A.X. Sun, L. Li [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 476. – P. 228–231.
29. Direct reprogramming of adult human fibroblasts to functional neurons under defined conditions / R. Ambasudhan, M. Talantova, R. Coleman [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2011. – Vol. 9. – P. 113–118.
30. mRNA transfection of mouse and human neural stem cell cultures / S. McLenachan, D. Zhang, A. Palomo [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8 (12). – Mode of access: e83596. doi:10.1371/journal.pone.0083596
31. Direct neural fate specification from embryonic stem cells: a primitive mammalian neural stem cell stage acquired through a default mechanism / V. Tropepe, S. Hitoshi, C. Sirard [et al.] // *Neuron*. – 2001. – Vol. 30. – P. 65–78.
32. An intrinsic mechanism of corticogenesis from embryonic stem cells / N. Gaspard, T. Bouschet, R. Hureuz [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 455. – P. 351–357.
33. Conversion of mouse and human fibroblasts into functional spinal motor neurons / E.Y. Son, J.K. Ichida, B.J. Wainger [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2011. – Vol. 9. – P. 205–218.
34. Direct conversion of human fibroblasts to dopaminergic neurons / U. Pfisterer, A. Kirkeby, O. Torper [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108. – P. 10343–10348.
35. Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts / M. Caiazzo, M.T. Dell'Anno, E. Dvoretzka [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 476. – P. 224–227.
36. Direct lineage conversion of terminally differentiated hepatocytes to functional neurons / S. Marro, Z.P. Pang, N. Yang [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2011. – Vol. 9. – P. 374–382.
37. Conversion of mouse fibroblast into cardiomyocytes using direct reprogramming strategy / J.A. Efe, S. Hilcove, J. Kim [et al.] // *Nat. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 13. – P. 215–222.
38. Functional integration of dopaminergic neurons directly converted from mouse fibroblasts / J. Kim, S.C. Su, H. Wang [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2011. – Vol. 9. – P. 413–419.
39. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease / S. Kriks, J.W. Shim, J. Piao [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 480 (7378). – P. 547–551.
40. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes / N.S. Roy, C. Cleren, S.K. Singh [et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1259–1268.
41. Human embryonic stem cell-derived dopaminergic neurons reverse functional deficit in parkinsonian rats / D. Yang, Z.J. Zhang, M. Oldenburg [et al.] // *Stem Cells*. – 2008. – Vol. 26. – P. 55–63.
42. Direct reprogramming of mouse fibroblasts to neural progenitors / J. Kim, J.A. Efe, S. Zhu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108. – P. 7838–7843.
43. Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors / E. Szabo, S. Rampalli, R.M. Risueno [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 468. – P. 521–526.
44. Generation of neural progenitor cells by chemical cocktails and hypoxia / C. Lin, H. Wenxiang, Q. Binlong [et al.] // *Cell Research*. – 2014. – Vol. 24. – P. 665–679.

С. Ю. Масловський, К.М. Золотько, В.О. Панасенко, Н.І. Клочко, О.О. Трач
ПЕРСПЕКТИВИ ОТРИМАННЯ, ВИЯВЛЕННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ ІНДУКОВАНИХ НЕЙРОНАЛЬНИХ
КЛІТИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Узагальнені останні відкриття, що стосуються клітинної пластичності, і розглянуті шляхи отримання різних підтипів індукованих нейрональних клітин. Виявлено п'ять найбільш важливих факторів транскрипції для отримання індукованих нейрональних клітин з фібробластів мишей та людини. По-

казано, що пул BAM, що включає Brn2, Ascl1 і Myt1L транскрипційні фактори, є важливим для індукції нервових клітин, що володіють як молекулярними, так і основними функціональними властивостями нейронів. Додавання підтип-специфічних транскрипційних факторів у перепрограмуючу суміш може направити фібробласти до диференціації в необхідні підтипи клітин нервової тканини.

Ключові слова: індуковані нейрональні клітини, транскрипційні фактори, трансдиференціювання.

S.Yu. Maslovsky, K.N. Zolotko, V.A. Panasenko, N.I. Klochko, O.A. Trach

THE OUTLOOK FOR MANUFACTURE, DETECTION AND APPLICATION OF INDUCED NEURONAL CELLS (REVIEW)

In this review the newest discoveries in the research of cellular plasticity are summarized and some approaches are proposed to make different subtypes of induced neuronal cells. It was revealed the five most important transcription factors for the obtaining of induced neuronal cells from mice and human fibroblasts. It was appeared that the pool BAM, comprising Brn2, Ascl1, and Myt1L transcription factors, was essential for the induction of neuronal cells that could contain both molecular and main functional properties of neurons. Adding subtype-specific transcription factors in the reprogramming mixture can direct cells differentiation into different desired cell subtypes.

Key words: induced neuronal cells, transcription factors, transdifferentiation.

Поступила 25.09.14

УДК 577.18:576.851.48:616.381-002-092.9

В.В. Минухин, А.В. Сирица, О.Ю. Косилова, И.Ю. Садковская

Харьковский национальный медицинский университет

ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ

Escherichia coli занимает одно из первых мест в этиологии перитонитов, и распространение антибиотикорезистентных клинических штаммов существенно усложняет лечение больных. Согласно результатам исследования, штаммы *Escherichia coli*, выделенные у больных перитонитом, были устойчивы к одному и более антибиотикам из разных групп. Клинические штаммы, выделенные у детей, были чувствительными ко всем группам антибиотиков, за исключением пенициллинов (ампициллин, ампициллин/клавуланат и амоксициллин) и тетрациклинов (тетрациклин и доксициклин). Клинические штаммы, выделенные у взрослых, наоборот, были резистентными ко всем группам антибиотиков, за исключением карбапенемов. Показатель полирезистентности штаммов *Escherichia coli* у взрослых в 2 раза превышал аналогичный показатель у детей ($p \leq 0,05$). Антибиотикорезистентность у детей была лучше, чем у взрослых. Проведенное исследование подчеркивает важность мероприятий по сдерживанию распространения антибиотикорезистентных штаммов, особенно среди взрослого населения.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, перитонит, антибиотикочувствительность, антибиотикорезистентность, полирезистентность.

Частое и неконтролируемое применение антимикробных препаратов приводит к запуску процессов формирования устойчивости микроорганизмов. Распространение резистентных, особенно полирезистентных бактерий существенно усложняет борьбу с инфекционными заболеваниями [1]. По данным многоцентровых исследований, в стационарах Украины наблюдается широкое распространение резистентных штаммов *Escherichia coli* (*E. coli*) [2, 3]. *E. coli* вызывает послеоперационные осложнения в виде различных гнойно-воспалительных заболеваний и занимает одно из первых мест в этиологии перитонитов [3–5]. Перитониты, вызванные госпитальными штаммами *E. coli*, являются серьезной терапевтической проблемой [3, 6].

Целью работы было оценить антибиотикочувствительность клинических штаммов *E. coli*, выделенных у детей и взрослых, больных перитонитом.

Материал и методы. Для исследования выделили 18 штаммов у детей (5–14 лет), находящихся на стационарном лечении в областной детской клинической больнице № 1 (г. Харьков), и 14 штаммов у взрослых (20–75 лет), проходящих курс лечения в Институте общей

и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков. Для бактериологического исследования брали выпот брюшной полости и выделения из послеоперационных ран. Выделение и идентификацию штаммов *E. coli* проводили общепринятыми методами, придерживаясь классификации бактерий по Берге согласно приказу МОЗ СРСР № 535 от 22 апреля 1985 г. [7]. Чувствительность выделенных клинических штаммов к антибиотикам изучали диско-диффузионным методом в соответствии с приказом МОЗ Украины № 167 от 5 апреля 2007 г. [8]. Для исследования выбрали 32 антибиотика из разных групп (пенициллины, цефалоспорины 1-го – 4-го поколений, карбапенемы, аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины, а также нитрофурантоин, клотримаксозол, хлорамфеникол, фурамаг и полимиксин). Качество дисков с антибиотиками оценивали на среде Мюллера-Хинтона по диаметру зон задержки роста коллекционных штаммов (*S. aureus* ATCC № 25923, *E. coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* ATCC 27853) в соответствии с критериями изготовителя дисков.

Результаты. Штаммы *E. coli*, выделенные у детей, больных перитонитом, обладали

© В.В. Минухин, А.В. Сирица, О.Ю. Косилова, И.Ю. Садковская, 2014

100%-ной чувствительностью к антибиотикам из группы карбапенемов (имипенем и меропенем). Высокие показатели чувствительности отмечены к фторхинолонам: цiproфлоксацин – (89,0±7,4) %, офлоксацин, гатифлоксацин, норфлоксацин и левофлоксацин – по (83,0±8,85) %, пефлоксацин – (77,7±9,8) %; цефалоспорином 3-го – цефатоксим и цефтриаксон – по (89,0±7,4) % и 4-го – цефепим – (89,0±7,4) % поколений. Чувствительность *E. coli* к хлорамфениколу и фурамагу составила (83,0±8,85) %, к полимиксину – (77,7±9,8) % и к ко-тримаксозолу – (72,0±10,6) %. Установлена выраженная резистентность клинических штаммов к пенициллинам: ампициллин в 100,0 % случаев, ампициллин/клавуланат и амоксициллин – по (50,0±11,7) %; к доксициклину – (88,8±7,4) % и тетрациклину – (72,2±10,6) %.

Штаммы *E. coli*, выделенные у взрослых, больных перитонитом, обладали выраженной устойчивостью к пенициллинам: ампициллин и ампициллин/клавуланат – (85,7±9,35) %, ампициллин/сульбактам и амоксициллин – (78,5±10,9) %, пиперациллин – (71,4±12,1) %; цефалоспорином – цефалексин и цефуоксим (92,8±6,9) %, цефамандол и цефепим – (85,7±9,35) %, цефазолин – (78,5±10,9) %, цефтриаксон и цефатоксим – (71,4±12,1) %; фторхинолонам: цiproфлоксацин и норфлоксацин – по (85,7±9,35) %, офлоксацин, пефлоксацин и левофлоксацин – (78,5±10,9) %, гатифлоксацин – (71,4±12,1) % и тетрациклином: доксициллин – (92,8±6,9) %, тетрациллин – (78,5±10,9) %. Выраженная чувствительность отмечена только к карбапенемам: имипенем – (92,8±6,8) % и меропенем – (78,5±10,9) %. Доля штаммов, чувствительных к фурамагу, составила (50,0±13,3) %.

Все выделенные штаммы *E. coli* проявляли устойчивость к одному и более антибиотикам из разных групп. У детей (44,4±11,7) % штаммов обладали полирезистентностью, из них 62,5 % были устойчивыми к 3-м группам антибиотиков и по 12,5 % – ко 2-м, 4-м и 5-м группам. У взрослых полирезистентность штаммов отмечалась в (85,7±9,35) % случаев, половина выделенных штаммов обладала устойчивостью к 4-м группам антибиотиков, 25 % – к 5-м группам и по 8,3 % – ко 2-м, 3-м и 6-м группам антибиотиков.

Обсуждение результатов. В соответствии с результатами проведенного исследования

штаммы *E. coli*, выделенные от детей, больных перитонитом, обладали выраженной чувствительностью к основным группам антибиотиков, таким как карбапенемы – в 100 % случаев, фторхинолоны – в среднем (83,2±8,8) %, цефалоспорины 3-го и 4-го поколений – в среднем (89,0±7,4) %. Тетрациклины и пенициллины, наоборот, проявили низкую активность. Устойчивость *E. coli* к тетрациклинам в среднем достигала (80,5±9,3) %, к пенициллинам – (43,0±11,65) %.

Штаммы *E. coli*, выделенные от взрослых, обладали более чем 70%-ной устойчивостью к 26 антибиотикам из 32. Выраженная чувствительность отмечена только к карбапенемам, в среднем (85,8±9,3) %, и фурамагу – (50,0±13,3) %.

Таким образом, штаммы *E. coli*, выделенные как от детей, так и от взрослых, обладали устойчивостью к одному и более антибиотикам из разных групп. Притом у взрослых полирезистентность *E. coli* встречалась в 2 раза чаще, чем у детей ($p \leq 0,05$). Относительно благополучная ситуация касательно антибиотикочувствительности клинических штаммов у детей, вероятно, объясняется меньшей по сравнению со взрослыми нагрузкой антимикробными препаратами в течение жизни и более высокой обращаемостью родителей за консультативной помощью к врачам, что в свою очередь способствует более рациональному использованию антибиотиков и сдерживанию процесса формирования антибиотикоустойчивости у микроорганизмов [9, 10].

Сравнение показателей антибиотикочувствительности клинических штаммов *E. coli* к разным группам антибиотиков позволило выделить группу карбапенемов. Штаммы, выделенные от детей, обладали 100%-ной чувствительностью к имипенему и меропенему, от взрослых – (93,0±6,8) и (78,5±10,9) % соответственно. Таким образом, карбапенемы проявили наибольшую антимикробную активность в отношении клинических штаммов *E. coli* и зарекомендовали себя как высокоэффективные препараты для лечения перитонитов данной этиологии. Полученные результаты согласуются с данными исследований, проводимых в РФ, где карбапенемы являются единственной группой антибиотиков, в которой практически отсутствует резистентность энтеробактерий, и рекомендуемой для

эмпирической терапии [3, 9, 11, 12]. Притом только карбапенемы сохраняют высокую активность по отношению к энтеробактериям вне зависимости от наличия и отсутствия продукции ими бета-лактазы расширенного спектра.

Выводы

1. Все штаммы *E. coli*, выделенные у больных перитонитом, обладали высокой чувствительностью к карбапенемам. Показатель чувствительности штаммов у детей составил 100 %, у взрослых – в среднем (85,8±9,3) %.

2. Штаммы *E. coli*, выделенные у взрослых, обладали более чем 70%-ной устойчивостью к 26 антибиотикам из 32.

3. Полирезистентность штаммов *E. coli* у взрослых встречалась в 2 раза чаще, чем детей ($p \leq 0,05$).

4. Для эмпирической терапии перитонитов, вызванных госпитальными штаммами *E. coli*, рационально назначать карбапенемы.

5. Проведенное исследование свидетельствует о важности назначения стартовой антибиотикотерапии с учетом последних данных мониторинга антибиотикочувствительности госпитальных штаммов. Также с целью рационализации антибактериальной терапии необходимо улучшить информирование врачей о современных рекомендациях и протоколах лечения перитонитов.

Литература

1. Бюллетень ВОЗ № 12 (Вып. 88) за декабрь 2010 г.: Проблемы антибиотикорезистентности // Еженедельник «Аптека». – 2011. – № 1. (772) – С. 12 (<http://www.apteka.ua/article/66227>)

2. Салманов А.Г. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *E. coli* в хирургических стационарах Украины в 2010 г. / А.Г. Салманов, М.К. Хобзей, В.Ф. Мариевский // Український медичний часопис. – 2011. – № 4 (84). – С. 124–128.

3. Нечитайло М.Е. Антибиотикорезистентность возбудителей интраабдоминальных инфекций / М.Е. Нечитайло, Е.Б. Медведкий, Л.М. Булик // Клінічна хірургія. – 2011. – № 4. – С. 65–69.

4. Етіологія та антибіотикотерапія гнійно-запальних процесів, ускладнених перитонітами / А.Я. Циганенко, Г.В. Сіріца, О.Ю. Косілова, О.І. Романова // Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями»: Тези. – Харків, 2012. – С. 6.

5. Шляпников С.А. Пути оптимизации антибактериальной терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом / С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин // Инфекции в хирургии. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 16–21.

6. G. Siritsa. Antibiotic resistance of Escherichia coli isolated from patients with peritonitis / G. Siritsa, O. Kosilova, Halo Azad Khidwrbagi // 5th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors, April 25th – 26th, 2012. – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, 2012. – P. 30.

7. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ МЗ СССР от 22.04.85 № 535. – М., 1985. – 126 с.

8. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: Наказ МОЗ України від 05.04.2007 № 167.

9. Семенов В.М. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам / В.М. Семенов, Т.И. Дмитраченко, И.В. Жильцов // Мед. новости. – 2004. – № 2. – С. 10–17.

10. Доманская О.В. Анализ использования антибактериальных препаратов в соматических отделениях многопрофильной детской больницы / О.В. Доманская, Ф.К. Манеров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – № 3. – Приложение 1. – С. 12–13.

11. Lumb J. Carbapenems in the treatment of intra-abdominal infection. Report from the 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Vienna, Austria, 10–13 April 2010) / J. Lumb // Future Microbiol. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. 1165–1166.

12. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 с.

В.В. Мінухін, Г.В. Сіріца, О.Ю. Косілова, І.Ю. Садковська

ОЦІНКА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ *ESCHERICHIA COLI*, ВИДІЛЕНИХ У ХВОРИХ НА ПЕРИТОНІТ

Escherichia coli займає одне з перших місць в етіології перитонітів, і поширення антибіотикорезистентних клінічних штамів істотно ускладнює лікування хворих. Згідно з результатами дослідження штами *E. coli*, виділені у хворих з перитонітом, були стійкими до одного і більше антибіотиків з різних груп. Клінічні штами, виділені у дітей, були чутливими до всіх груп антибіотиків, за винятком пеніцилінів (ампіцилін, ампіцилін/клавуланат і амоксицилін) і тетрациклінів (тетрациклін і доксициклін). Клінічні штами, виділені у дорослих, навпаки, були резистентними до всіх груп антибіотиків, за винятком карбапенемів. Показник полірезистентності штамів *E. coli* у дорослих в 2 рази перевищував аналогічний показник у дітей ($p \leq 0,05$). Таким чином, ситуація відносно антибіотикорезистентності у дітей була кращою, ніж у дорослих. Проведене дослідження підкреслює важливість заходів щодо попередження поширення антибіотикорезистентних штамів, особливо серед дорослого населення.

Ключові слова: *E. coli*, перитоніт, антибіотикочутливість, антибіотикорезистентність, полірезистентність.

V.V. Minukhin, G.V. Siritsa, O.Yu. Kosilova, I.Yu. Sadkovska

ASSESSMENT OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF *ESCHERICHIA COLI* CLINICAL STRAINS ARE ISOLATED FROM PATIENTS WITH PERITONITIS

Escherichia coli is common causative agent of peritonitis and spread of resistant clinical strains decreases effectiveness of treatment. In accordance with research results *E. coli* is isolated from patients with peritonitis had resistance to one and more antibiotics from different groups. Clinical strains are isolated from children had high sensitivity to all groups of antibiotics except penicillins (ampicillin, ampicillin/clavulanate and amoxicillin) and tetracyclines (tetracycline and doxycycline). *E. coli* strains are isolated from adult patients were sensitive to carbapenems only. Strains from adults had index of polyresistance higher than children in two times ($p \leq 0.05$). Thus *E. coli* clinical strains have different pattern of resistance to antibiotics in children and adult in patient medical institutions and antibiotic treatment should be determined in accordance with local data of antibiotic resistance monitoring.

Key words: *E. coli*, peritonitis, antibiotic sensitivity, antibiotic resistance, polyresistance.

Поступила 07.04.14

УДК [616.24-002:616.012-008.64-036.12]-085.37 : 612.017.11

Е.А. Павлова

Харьковский национальный медицинский университет

СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ КЛЕТОЧНОЙ И ГУМОРАЛЬНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПОСЛЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

После дополнительного включения иммуномодулятора в схему комплексного лечения вторичной пневмонии, осложнившей хроническую сердечную недостаточность тяжелой степени, по сравнению с контролем установлено усиление функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов: увеличение фагоцитарного числа через 30 и 120 минут инкубации, фагоцитарного индекса через 120 минут инкубации, а также литической активности системы комплемента, что усиливает распознавание, захват и разрушение патогена и презентацию его пептидов иммунцитам. Также отмечается существенное снижение уровня СРБ и некоторое ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови больных, что свидетельствует об уменьшении неспецифической активации индукторов синтеза провоспалительных цитокинов (макрофагов и моноцитов) и активности процесса, способствуя снижению риска развития возможных осложнений.

Ключевые слова: *вторичная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, иммунокоррекция, иммуномодулятор, функциональная активность.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это патофизиологический синдром, при котором в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы развивается кардиальная дисфункция и, как следствие, дисбаланс между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца. Неадекватная перфузия органов и тканей в покое или при нагрузке часто сопровождается задержкой жидкости, ишемией, гипоксемией, развитием индуцированной формы вторичной иммунологической недостаточности. Нарушения в неспецифическом клеточном и гуморальном звене иммунитета (фагоцитоз, цитокиновая дисрегуляция и др.) в дальнейшем могут определять особенности течения, прогноза ХСН [1–10]. Довольно часто прогрессирование ХСН приводит к развитию опасного осложнения – вторичной (застойной) пневмонии – неспецифического инфекционно-воспалительного процесса без острого начала, клинические проявления которого нивелируются выступающими на первый план сердечно-сосудистыми нарушениями [11–15].

Целью настоящего исследования явилось выяснение влияния иммунокоррекции на показатели неспецифического клеточного и гу-

морального иммунитета у больных с ХСН в стадии тяжелых нарушений гемодинамики, осложненной вторичной пневмонией, до и после общепринятой терапии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 20 человек зрелого и пожилого возраста (45–65 лет). Из них 10 (группа А, контроль) – больные ишемической болезнью сердца (ИБС), III ФК (одышка, сердцебиение, ангинозные боли возникали при обычной физической нагрузке), ХСН II Б стадии (застойные явления на фоне глубоких нарушений гемодинамики), которым проводилась общепринятая терапия; 10 наблюдаемых (группа В) – больные вторичной пневмонией, ИБС, III ФК, ХСН II Б стадии, которым проводилась иммунокоррекция на фоне общепринятой терапии. В качестве иммуномодулятора использовался «Иммунофан» (Россия), который вводили по 1 мл 0,005%-ного раствора внутримышечно 1 раз в сутки в течение 7 дней. Длительность заболевания колебалась от 3-х до 5-ти лет. При определении ФК стенокардии напряжения пользовались критериями Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных

© Е.А. Павлова, 2014

объективного обследования, 6-минутного теста-ходьбы [16].

Исследование иммунного статуса проводили дважды: до лечения и через 10 дней после лечения. Забор крови из локтевой вены проводили в утренние часы натощак. Гемолитическую активность комплемента определяли по методике Л.С. Резникова [17]. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови определяли унифицированным методом В.В. Меньшикова [17] с использованием микробной тест-культуры (*S. aureus*, штамм 9198) по количеству опсонизированных и переваренных внутриклеточно частиц тест-культуры. Фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) и индекс бактерицидности нейтрофилов (ИБН) также определяли унифицированным методом В.В. Меньшикова [17]. Количество цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , а также С-реактивного белка (СРБ) устанавливали иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Полученные данные статистически обработали [18, 19].

Результаты и их обсуждение. Оценка полученных данных, характеризующих состояние неспецифической клеточной и гуморальной реактивности у больных с ХСН тяжелой степени, возникшей на фоне ИБС и осложненной гипостатической пневмонией (табл. 1), показала, что до лечения показатели фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов, такие как ФЧ через 30 минут инкубации, КФЧ, ИБН, были несколько снижены, а ФИ через 30 минут инкубации и активность системы комплемента незначительно повышены, но в целом существенно не различались в группах А и В.

Таблица 1. Показатели неспецифической иммунологической реактивности у больных с ХСН тяжелой степени, осложненной пневмонией, на фоне обычной терапии без и с иммунокоррекцией (M \pm t, n=10)

Показатель	Группа А		Группа В	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФЧ (30)	5,78 \pm 0,88	6,56 \pm 0,34	5,22 \pm 0,88	7,56 \pm 0,73
ФЧ (120)	7,22 \pm 0,92	6,44 \pm 0,41	6,67 \pm 0,15	7,33 \pm 0,13*
КФЧ	0,81 \pm 0,06	1,05 \pm 0,07*	0,79 \pm 0,08	0,89 \pm 0,05
ФИ (30)	34,00 \pm 1,63	41,33 \pm 1,84#	35,78 \pm 2,21	42,11 \pm 1,05*
ФИ (120)	40,33 \pm 2,17	48,00 \pm 1,69*	39,11 \pm 2,08	47,56 \pm 1,05#
ИБН	37,11 \pm 1,82	42,33 \pm 2,18*	37,44 \pm 3,23	43,00 \pm 3,11
Уровень комплемента, титр/мл	36,67 \pm 2,57	51,44 \pm 3,74*	37,43 \pm 3,72	59,39 \pm 1,18#

Примечание. * p<0,05; # p<0,01; достоверность различий с данными этой же группы до лечения.

После лечения активность полиморфноядерных лейкоцитов возрастала (табл. 1). ФЧ через 30 минут инкубации в группе В увеличилось в 1,45 раза по сравнению с исходным и в 1,15 раза относительно контроля. ФЧ через 120 минут инкубации достоверно повышалось в 1,12 раза (p<0,05) по сравнению с исходным и в 1,14 раза – с данными контроля. Значение КФЧ было в 1,13 раза больше исходного, однако в 1,17 раза меньше, чем в группе контроля. ФИ через 30 и 120 минут инкубации после лечения значительно возрастал: в 1,18 (p<0,05) и 1,22 раза (p<0,01) соответственно относительно исходных данных, однако мало отличался от такового в контроле. После лечения отмечалось также некоторое увеличение ИБН – в 1,15 раза относительно исходного уровня. Уровень комплемента достоверно увеличивался: в 1,59 раза (p<0,01) по сравнению с исходным и в 1,15 раза по сравнению с контролем. Последнее обеспечивает цитолиз и бактерицидность, влияет на хемотаксис гранулоцитов и моноцитов, обеспечивает усиление адгезии, опсонизации и фагоцитоза, что в комплексе способствует повреждению патогена.

Таким образом, полученные данные показывают, что исходно тяжелое клиническое состояние больных исследуемой группы и группы контроля сопровождается снижением защитных функций полиморфноядерных лейкоцитов и литической активности системы комплемента, в то время как проведение иммунокорректирующей терапии в дополнение к общепринятой заметно увеличивает функциональную активность лейкоцитов и гуморальных факторов - главных составляющих неспецифической иммунологической реактивности, и увеличивает распознавание, захват и разрушение патогена, презентацию его пеп-

тидов иммуноцитам, способствуя развитию более эффективных иммунных реакций.

Концентрации цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , а в результате их влияния и СРБ до лечения у больных исследуемой группы были повышенными относительно нормальных, но мало отличались от контрольных (табл. 2), что является результатом неспецифической активации клеток мононуклеарно-фагоцитарной системы – циркулирующих моноцитов и тканевых макрофагов, реализующейся в условиях тяжелых нарушений микроциркуляции, и индуцирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и, как следствие, СРБ), определяющих эволюцию кардиальной дисфункции в дальнейшем [8–10, 20].

Именно с высвобождением макрофагальных цитокинов связаны метаболические перестройки при воспалении и возникновение симптомов интоксикации. Самым мощным цитокином является ФНО- α (стимулирует продукцию свободных радикалов фагоцитами, является хемотрактантом для макрофагов, увеличивает продукцию белков острой фазы гепатоцитами, индуцирует апоптоз ишемизированных кардиомиоцитов при ХСН), функции которого частично перекрываются ИЛ-1, ИЛ-6, и, таким образом, тандем этих цитокинов неразрывно действует в очаге воспаления.

После лечения в группе В концентрация ФНО- α стала в 1,29 раза ниже исходных значений и в 1,62 раза – значений группы А, содержание ИЛ-1 β также несколько уменьшилось относительно исходных данных и конт-

роля, а уровень ИЛ-6 был немного ниже исходного уровня, но выше такового в контроле (табл. 2). Уровень ИЛ-4 был незначительно выше исходного, но ниже такового в контроле.

Содержание СРБ после лечения было в 1,33 раза ниже исходного уровня ($p < 0,01$) и в 1,14 раза меньше, чем в контроле, что отражает своевременное наступление поздней (специфической, иммуноглобулиновой) фазы иммунного ответа на фоне применения иммунокоррекции в дополнение к стандартной терапии по сравнению с контролем, где и после лечения сохраняются высокие уровни СРБ [2, 12].

Сопоставление изменений уровня цитокинов и СРБ со степенью клиничко-гемодинамических изменений при ХСН, осложненной вторичной пневмонией, показывает, что содержание в крови провоспалительных цитокинов характеризует тяжесть течения болезни, а повышенный уровень СРБ, являющийся результатом цитокиновой инициации, отражает раннюю фазу системного воспалительного ответа. Иммунокоррекция, влияя на активность моноцитов – макрофагов, вероятно, стимулирует наступление более эффективной элиминации антигена, после чего уменьшается антигенная презентация, продукция макрофагальных провоспалительных цитокинов и, как следствие, СРБ.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении возможны, в частности изучение показателей специфического клеточного и гуморального иммунитета у больных с ХСН в стадии тяжелых нарушений гемоди-

Таблица 2. Содержание цитокинов и СРБ в сыворотке крови у больных с ХСН тяжелой степени, осложненной пневмонией, на фоне обычной терапии без и с иммунокоррекцией ($M \pm t$, $n=10$)

Показатель	Группа А		Группа В	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФНО- α , пкг/мл	166,6 (47,82)	151,10 (34,85)	(24,23)	93,28 (39,02)
ИЛ-1 β , пкг/мл	95,64 (3,60)	90,22 (20,24)	84,78 (17,7)	81,16 (19,49)
ИЛ-6, пкг/мл	73,94 (19,56)	64,90 (8,89)	68,52 (6,80)	65,52 (8,40)
ИЛ-4, пкг/мл	78,24 (4,34)	75,88 (4,40)	65,34 (9,23)	70,56 (10,80)
СРБ, мг/л	9,15 (0,50)	8,61 (0,51)	10,04 (0,57)	7,54 (0,40)*

Примечание. * $p < 0,01$; достоверность различий с данными этой же группы до лечения.

намики, осложненной вторичной пневмонией, до и после общепринятой терапии.

Выводы

1. Применение иммунокоррекции в комплексе с общепринятой терапией для лечения ХСН тяжелой степени, осложненной вторичной пневмонией, приводит к усилению функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов: увеличению фагоцитарного числа через 30 и 120 минут инкубации, фагоцитарного индекса через 120 минут инкубации, а также активности системы комплемента – важных составляющих неспецифической реактивности, усиливая распознавание, захват и разрушение патогена, презентацию его пептидов иммуноцитам.

2. Достоверное снижение уровня СРБ и некоторое ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови больных свидетельствует об уменьшении неспецифической активации макрофагов и моноцитов – индукторов синтеза провоспалительных цитокинов, по-видимому, обусловленной эффективным удалением антигена, отражает уменьшение активности процесса и снижение риска развития возможных осложнений.

3. Для восстановления измененных показателей неспецифического клеточного и гуморального иммунитета при ХСН тяжелой степени, осложненной вторичной пневмонией, целесообразно дополнительное включение иммуномодулятора в схему комплексного лечения.

Литература

1. Амосова Е.Н. Современный взгляд на лечение хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова, Л.Г. Воронков // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2007. – № 5. – С. 11–12.
2. Демихова Н.В. С-реактивный белок и функция эндотелия при хронической сердечной недостаточности в динамике лечения / Н.В. Демихова, В.Г. Псарева // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. – 2009. – № 3. – С. 25–28.
3. Прилуцкий А.С. Иммунодефицитные состояния в клинической практике. Варианты, клинико-лабораторные признаки, методы оценки / А.С. Прилуцкий // Лікування та діагностика. – 2004. – № 2. – С. 25–32.
4. Роль иммуновоспалительных механизмов в развитии хронической сердечной недостаточности / М.Н. Кочуева, А.С. Шалимова, Г.И. Кочуев, А.П. Браславская // Експериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 3. – С. 88–92.
5. Чеботарев Д.Ф. Хроническая сердечная недостаточность в гериатрической практике / Д.Ф. Чеботарев, О.В. Коркушко // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 150–151.
6. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца / Н.Т. Вагутин, Н.В. Калинкина, А.Н. Шевелев, В.В. Адаричев // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 95–106.
7. Circulating interleukin-1 β and interleukin-6 concentrations are closely associated with γ -glutamyltranspeptidase activity in middle-aged Japanese men without obvious cardiovascular diseases / K. Mochizuki, Y. Misaki, R. Miyauchi [et al.] // Metabolism. – 2011. – Vol. 60, № 7. – P. 914–922.
8. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy / J.E. McLaren, D.R. Michael, T.G. Ashlin, D.P. Ramji // Prog. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 50, № 4. – P. 331–347.
9. Enhanced interleukin-1 activity in plasma of patients with acute decompensated heart failure / B.W. Van Tassel, L. Gambill, I. Okogbue [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, № 14. Suppl. 1. – P. E249.
10. Risk factor analysis of plasma cytokines in patient with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay / T.B. Martins, J.L. Anderson, J.B. Muhlestein [et al.]. – Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 125. – P. 906–913.
11. Березин А.Е. Биологические прогностические факторы риска у пациентов с внебольничной пневмонией. Клиническое значение, ожидания и перспективы / А.Е. Березин // Український медичний часопис. – 2010. – № 3. – С. 81–87.
12. Богацкая Е.Е. С-реактивный протеин как маркер тяжести течения внегоспитальной пневмонии / Е.Е. Богацкая, В.В. Дмитриченко // Медичні перспективи. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 161–163.

13. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике : пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 186–225.
14. Клеточные факторы местной защиты при внебольничной пневмонии / Н.М. Кондрашова, Н.Г. Плехова, Д.В. Заворуева [и др.] // Цитология. – 2010. – Т. 52, № 7. – С. 588–595.
15. Панева М.А. Клинико-иммунологические маркеры затяжной внебольничной пневмонии у пожилых больных / М.А. Панева, В.И. Совалкин, Т.Ф. Соколова // Клиническая геронтология. – 2010. – Т. 16, № 7/8. – С. 9–13
16. *Перечен Н.Б.* Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью / Н.Б. Перечен, А.Э. Кутузова, А.О. Недошивин // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 31–33.
17. Медицинские лабораторные технологии / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – Т. 2. – 656 с.
18. *Гмурман В.Е.* Теория вероятностей и математическая статистика / В.Е. Гмурман. – М. : Высш. шк., 2001. – 479 с.
19. *Халафян А.А.* STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. / А.А. Халафян. – М. : Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
20. *Memon L.* Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease // L. Memon, V. Spasojevic-Kalimanovska // Tohoku J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 209. – P. 197–206.

О.О. Павлова

СТАН НЕСПЕЦИФІЧНОЇ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ПІСЛЯ ІМУНОКОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ З ПНЕВМОНІЄЮ, ЩО ВИНИКЛА НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Після додаткового включення імуномодулятора в схему комплексного лікування вторинної пневмонії, що ускладнила хронічну серцеву недостатність важкого ступеня, порівняно з контролем встановлено посилення функціональної активності поліморфноядерних лейкоцитів: збільшення фагоцитарного числа через 30 і 120 хв інкубації, фагоцитарного індексу через 120 хв інкубації, а також літичної активності системи комплементу, що підсилює розпізнавання, захват і руйнування патогену та презентацію його пептидів імуноцитам. Також відзначається істотне зниження рівня СРБ і деяке ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 в крові хворих, що свідчить про зменшення неспецифічної активації індукторів синтезу прозапальних цитокінів (макрофагів і моноцитів) і активності процесу, сприяючи зниженню ризику розвитку можливих ускладнень.

Ключові слова: вторинна пневмонія, хронічна серцева недостатність, імунокорекція, імуномодулятор, функціональна активність.

Ye.A. Pavlova

CONDITION OF NONSPECIFIC CELLULAR AND HUMORAL IMMUNOLOGICAL REACTIVITY AFTER IMMUNOCORRECTION PATIENTS WITH PNEUMONIA ARISEN ON THE BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE

After additional inclusion of immunomodulator in the scheme of complex secondary pneumonia treatments which was a complication of chronic heart failure, severe degree in compared with the control set increased functional activity of the polymorphonuclear leukocytes: increasing phagocytic number after 30 and 120 minutes of incubation, the phagocytic index after 120 minutes of incubation, as well as lytic activity of the complement system, which enhances detection, seizure and destruction of the pathogen and its peptides presentation for immune cells. Also observed a significant reduction in CRP levels and some reduction a TNF- α , IL-1 β , IL-6 in the blood of patients, indicating a decrease in non-specific activation of inductors of proinflammatory cytokine synthesis (macrophages and monocytes) and the activity of the process, helping to reduce the risk of possible complications.

Key words: secondary pneumonia, chronic heart failure, immunotherapy, immunomodulator, functional activity.

Поступила 31.07.14

УДК 616.681-006.884-076-091.8

С.Н. Потапов

Харьковский национальный медицинский университет

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМИНОМЫ ЯИЧЕК

Проведены анализ заболеваемости семиномами яичек в период с 1993 по 2013 г., а также морфологическое исследование данных опухолей, что позволило выявить частоту встречаемости различных видов семином, возрастные тенденции, макро- и микроскопические особенности в зависимости от разновидности опухоли. Также представлены данные о частоте ангиоинвазии, апоптоза, вторичных изменений, частоте прорастания в паратестикулярные структуры. Подчеркивается необходимость использования прогностических иммуногистохимических маркеров с целью усовершенствования критериев диагностики семиномы.

Ключевые слова: *опухоль яичек, семинома, морфометрические показатели.*

Несмотря на небольшой удельный вес опухолей яичка в структуре онкологической заболеваемости (немногим более 1 %), именно эта разновидность неоплазм у мужчин молодого возраста является не только наиболее частой онкологической патологией (до 60 % от всех новообразований), но и основной причиной смертности [1, 2].

Среди герминогенных опухолей яичка, на долю которых приходится более 90 % всех опухолей яичка, наиболее частой является семинома. Данная опухоль встречается в 40 % от всех герминогенных опухолей яичка [1, 3].

Материал и методы. С целью уточнения частоты герминогенных опухолей яичка и, в частности, семином на базе Харьковско-го областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала был проведен анализ архивных данных с 1993 по 2013 г.

Для патоморфологического исследования использован клинко-анатомический материал 154 больных с семиномами, полученный в ходе орхифуникулэктомий, а также архивный материал. Патоморфологическое исследование оперативно удаленных в ходе орхифуникулэктомии семенных желез выполнено согласно рекомендациям [4–6].

Макроскопическое исследование включало оценку размеров яичка в трех измерениях и его объема, размеров и объема опухоли, уточнение области, захватываемой опухолью,

оценку особенностей придатка, оболочек, семенного канатика.

Для микроскопического исследования отбирали кусочки опухолевой ткани, ткань яичка, прилегающую к опухоли, визуально неизмененную ткань яичка (при наличии таковой), оболочки, придаток с отбором подозрительных в отношении опухолевого поражения участков. Из семенного канатика забирали проксимальный и дистальный участки, а также все подозрительные в отношении опухолевого поражения участки.

Полученный материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального забуференного формалина и жидкости Буэна, подвергали стандартной проводке и заливали в парафин. Из приготовленных блоков делали серийные срезы толщиной $(4-5 \text{ м}) \cdot 10^{-6}$. Обзорные препараты окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван Гизон. Для дифференцировки тестикулярной интраэпителиальной неоплазии в ткани яичек использовали PAS-реакцию (контроль с амилазой) [7].

Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus BX-41 (Япония) с последующим их фотографированием при увеличении 100, 200 и 400. При изучении микроскопических особенностей опухоли оценивали: наличие или отсутствие мультицентричности, инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды, в белочную, влагалищную оболочки,

сеть яичка, придаток или семенной канатик, кожу мошонки, наличие или отсутствие опухолевых клеток в просветах сосудов всех калибров, прорастание опухоли в окружающие органы и ткани, наличие или отсутствие тесноуляционной интраэпителиальной неоплазии в ткани яичка вне опухоли, наличие или отсутствие вторичных изменений (кровоизлияния, некроз), общее состояние стромы яичка (наличие или отсутствие отека, его выраженность), состояние микроциркуляторного русла (полнокровие, малокровие), наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации, ее характер.

Результаты. Из 154 пациентов (средний возраст пациентов $(37,77 \pm 0,96)$ лет), у 153 (99,35 %) опухоль имела характер одностороннего поражения, лишь у одного (0,65 %) отмечалось билатеральное поражение яичек.

Макроскопически семинома имела вид одиночного узла или волокнисто-узловатый вид за счет множественных сливающихся между собой узлов серого, бело-серого, серо-розового цвета с участками желтого, желто-бурого или красно-бурого цвета. Средний объем оперативно удаленного яичка составил $(122,18 \pm 11,39) \text{ м}^3 \cdot 10^{-6}$, а средний объем опухоли – $(104,82 \pm 11,47) \text{ м}^3 \cdot 10^{-6}$.

Опухоль поражала яичко практически тотально в 75 % наблюдений, при этом в отдельных случаях свободными от опухоли оставались небольшие участки в полюсах яичка и по периферии органа в виде островков толщиной 0,4–1,2 см. В остальных 25 % наблюдениях яичко было поражено на 1/2, 2/3 и 3/4 объема.

Распространение семиномы на паратестикулярные структуры (оболочки яичка, семенной канатик, придаток яичка) отмечено в трети наблюдений. Макроскопически некрозы визуализировались в 55 (35,71 %) наблюдениях.

Микроскопически для семиномы были характерны солидные поля опухолевых клеток, разделенные прослойками соединительной, нередко гиалинизированной ткани (рис. 1). Кроме того, в структуре семиномы определялись альвеолярные, крибозные и псевдотубулярные структуры. Реже среди избыточно развитой стромы наблюдались мелкие гнезда и тяжи опухолевых клеток.

Клетки опухоли имели хорошо выраженную, светлоэозинофильную цитоплазму, мо-

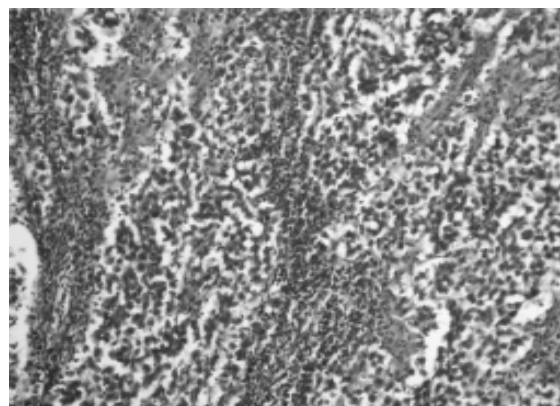


Рис. 1. Солидные поля опухолевых клеток в семиноме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

номорфные ядра округло-овальной формы с 1–2 ядрышками. Митозы встречались во всех наблюдениях, но они были немногочисленными.

Размеры коагуляционных некрозов варьировали от мелких и немногочисленных до множественных и обширных (рис. 2).

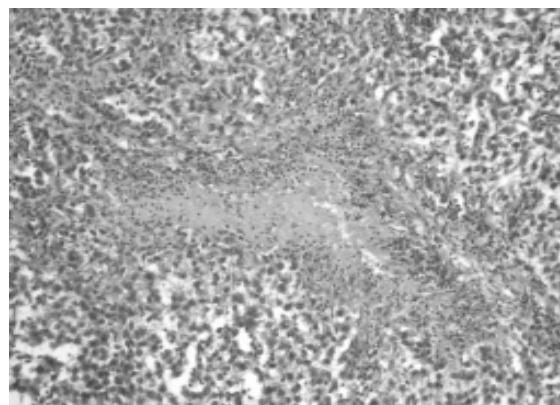


Рис. 2. Коагуляционный некроз в структуре семиномы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Строма во всех наблюдениях семиномы была выражена хорошо, характеризовалась диффузной и диффузно-очаговой лимфоидной инфильтрацией, которая в большинстве наблюдений носила умеренно выраженный, реже – выраженный характер (рис. 3). В числе последних в 50 % наблюдений обнаруживались лимфоидные фолликулы (рис. 4). Лишь в 3,03 % наблюдений лимфоидная инфильтрация стромы сочеталась с воспалительной нейтрофильной реакцией. Гранулематозная клеточная реакция в наших наблюдениях не встречалась. Для большинства

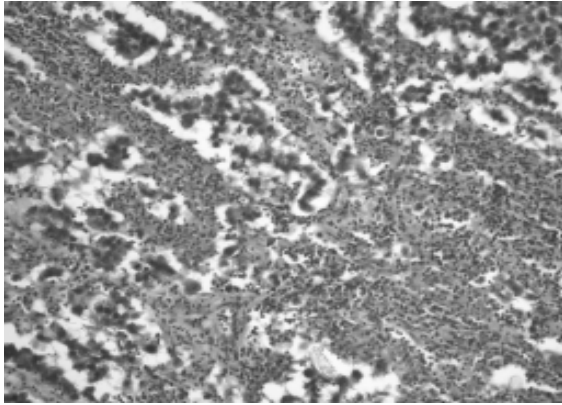


Рис. 3. Выраженная диффузная лимфоидная инфильтрация стромы семиномы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

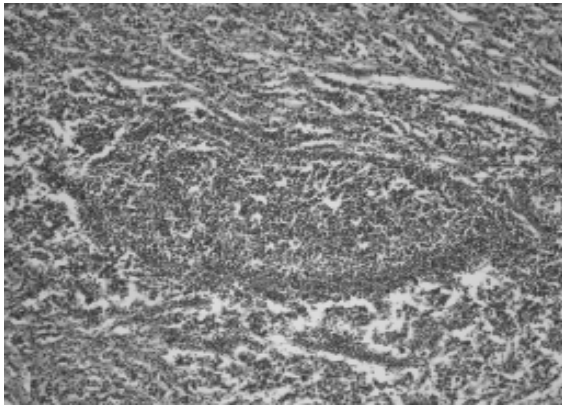


Рис. 4. Лимфоидный фолликул в структуре семиномы.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

наблюдений семиномы характерен нерезко выраженный апоптоз.

В трех наблюдениях в структуре семиномы обнаруживались участки анапластической семиномы (рис. 5). При сравнении с клас-

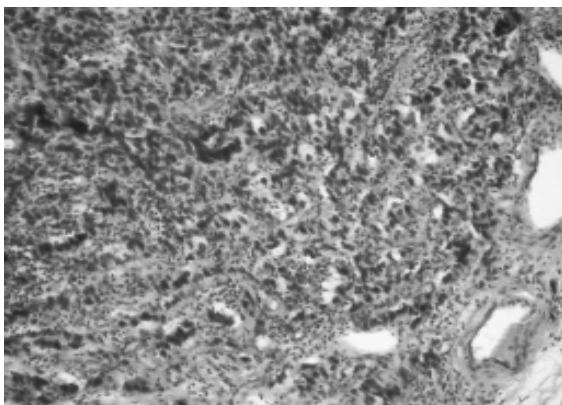


Рис. 5. Участок анапластической семиномы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

сической семиномой опухолевые клетки крупнее, более выражен полиморфизм, ядра крупные полиморфные, с грубой неравномерной структурой хроматина, а также с крупными и нередко многочисленными ядрышками. В большом количестве визуализируются «голые» ядра.

Десмопластическая реакция стромы носила умеренный, реже выраженный характер (рис. 6). Вростание опухоли в кровеносные (рис. 7) и лимфатические сосуды определялось более чем в половине наблюдений. Оча-

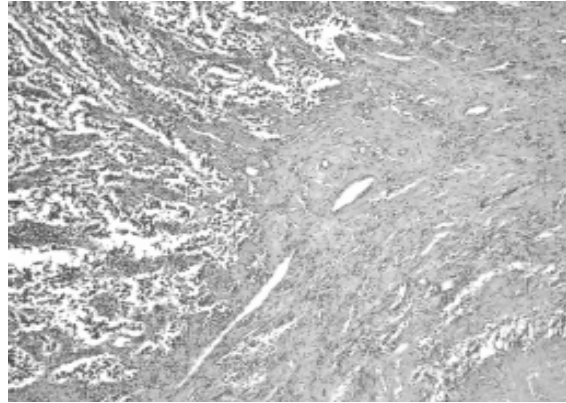


Рис. 6. Десмопластическая реакция стромы в сеиноме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

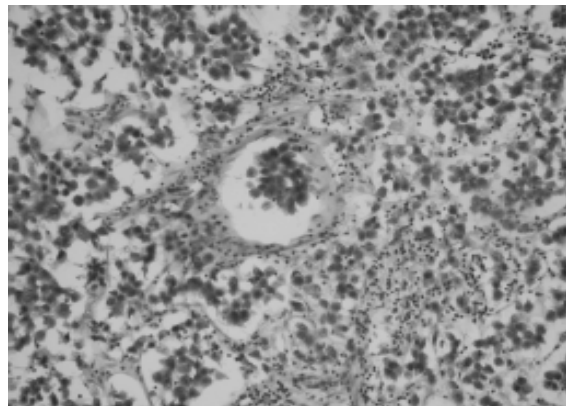


Рис. 7. Ангиоинвазия опухолевых клеток в кровеносный сосуд.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

ги тестикулярной интраэпителиальной неоплазии были обнаружены в 119 (77,27 %) наблюдениях (рис. 8).

Сперматоцитарная семинома была представлена тремя наблюдениями (0,95 % от всех герминогенных опухолей яичка и 0,85 % от общего количества опухолей яичка). Следует подчеркнуть, что данная опухоль, в отличие от классической семиномы, характерна

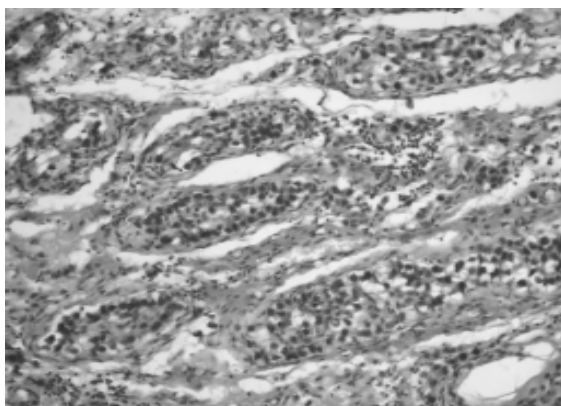


Рис. 8. Очаг внутриканальцевого роста тестикулярной интраэпителиальной неоплазии в ткани яичка, прилежащей к семиноме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

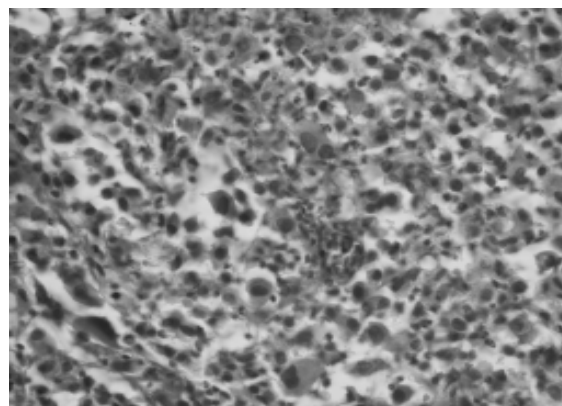


Рис. 9. Сперматоцитарная семинома с характерными клетками: мелкими лимфоцитоподобными, клетками среднего размера и гигантскими, частью многоядерными клетками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

для мужчин старшего возраста. Так, средний возраст пациентов со сперматоцитарными семиномами составил $(60,33 \pm 9,50)$ лет.

В трех (100 %) наблюдениях опухоль имела характер одностороннего поражения, поражала яичко тотально или субтотально. Макроскопически сперматоцитарная семинома имела серовато-розоватый цвет с красно-бурыми участками. Некрозы визуально определялись в одном наблюдении. Средний объем оперативно удаленного яичка в наблюдениях сперматоцитарной семиномы составил $(87,00 \pm 31,86) \text{ м}^3 \cdot 10^{-6}$, а средний объем опухоли – $(77,13 \pm 35,76) \text{ м}^3 \cdot 10^{-6}$. Распространения сперматоцитной семиномы на паратестикулярные структуры не отмечено ни в одном из наблюдений. Микроскопически для сперматоцитарной семиномы были характерны солидные поля опухолевых клеток, разделенные тонкими прослойками соединительной ткани, нередко с участками резко выраженного отека. Редко определялись кистозные или псевдожелезистые структуры. Клетки опухоли характеризовались выраженным полиморфизмом, были представлены тремя основными разновидностями: мелкими лимфоцитоподобными клетками, клетками среднего размера, характерными для типичной семиномы, и гигантскими, частью многоядерными клетками (рис. 9).

В отличие от обычной семиномы в сперматоцитарном варианте выражена митотическая активность с атипичными митозами. Для всех наблюдений сперматоцитарной семиномы также характерен апоптоз.

Строма сперматоцитарной семиномы представлена тонкими соединительнотканными прослойками с выраженным отеком, десмопластическая реакция стромы отсутствовала. Лимфоидная инфильтрация встречалась непостоянно и была выражена слабо, гранулематозная реакция не встречалась. Некрозы редкие, мелкоочаговые, встречались очаги кровоизлияний различной давности. Ангиоинвазия в кровеносные и лимфатические сосуды отмечена во всех наблюдениях сперматоцитарной семиномы.

Выводы

1. На долю семином пришлось 157 наблюдений, что составило 49,84 % от общего числа герминогенных опухолей яичка (в том числе три случая сперматоцитарной семиномы – 0,95 %). В трех наблюдениях в структуре классической семиномы обнаруживались участки анапластической семиномы.

2. Среднее значение объема оперативно удаленного яичка при наличии в нем семиномы составил $(122,18 \pm 11,39) \text{ м}^3 \cdot 10^{-6}$, средний объем самой опухоли – $(104,82 \pm 11,47) \text{ м}^3 \cdot 10^{-6}$. Среднее значение объема оперативно удаленного яичка при наличии в нем сперматоцитной семиномы составил $(87,00 \pm 31,86) \text{ м}^3 \cdot 10^{-6}$, а средний объем опухоли – $(77,13 \pm 35,76) \text{ м}^3 \cdot 10^{-6}$ (достоверная разница между указанными параметрами отсутствует).

3. Средний возраст пациентов с семиномами – $(37,77 \pm 0,96)$ лет – достоверно меньше такового у пациентов со сперматоцитарными семиномами – $(60,33 \pm 9,50)$ лет, $p < 0,05$.

Литература

1. *Возіанов О.Ф.* Онкоурологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи / О.Ф. Возіанов, А.М. Романенко, І.О. Клименко // Онкологія. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 152–158.
2. *Имянитов Е.Н.* Эпидемиология и биология герминогенных опухолей / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 1–5.
3. WHO histological classification of testis tumours / J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn // Eds. Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyons: IARC Press. – 2004. – Vol. 218. – P. 250–262.
4. Guidelines on testicular cancer / P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba [et al.] // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 48. – P. 885–894.
5. *Mostofi F.K.* Tumours of the testis and paratesticular tissue. Introduction / F.K. Mostofi, I.A. Sesterhenn // Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / Ed. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. – Lyon : IARC Press, 2004. – P. 220.
6. Handling and reporting of biopsy and surgical specimens of testicular cancer / A.M. Winstanley, G. Mikuz, F. Debruyne [et al.] // Eur. Urol. – 2004. – VOL. 45. – P. 564–573.
7. Микроскопическая техника : руководство / под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

С.М. Попанов

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕМІНОМИ ЯЄЧОК

Проведено аналіз захворюваності семіномами яєчок в період з 1993 по 2013 р., а також морфологічне дослідження даних пухлин, що дозволило виявити частоту різних видів семіном, вікові тенденції та макро- і мікроскопічні особливості в залежності від різновиду пухлини. Також представлені дані про частоту ангіоінвазії, апоптозу, вторинних змін, частоту проростання в паратестикулярні структури. Підкреслюється необхідність використання прогностичних імуногістохімічних маркерів з метою удосконалення критеріїв діагностики семіноми.

Ключові слова: пухлини яєчок, семінома, морфометричні показники.

S.N. Potapov

MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS OF TESTES SEMINOMA

Analyses of the disease incidence of the testes seminoma in the period of time from 1993 to 2013. Morphologic examination of the mentioned above tumors was also carried out, which made it possible to determine frequency of occurrence of different types of seminoma, age-dependent tendencies, as well as macro- and microscopic characteristics depending on the type of tumor. Also the data of the frequency of angioinvasion, apoptosis, frequency of secondary alteration, frequency of the invasion into paratesticular structures are stated. Emphases are laid on the necessity of usage of prognostic immunohistochemical marker medications to improve on the criteria of the seminoma diagnostics.

Key words: testes tumor, seminoma, morphometrical indexes.

Поступила 17.04.14

УДК 611.66.013:618.29

*Д.В. Проняєв**Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці***ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ
МАТКИ ПЛОДІВ ДРУГОГО ТРИМЕСТРА**

Досліджено особливості будови та топографії матки на початку плодового періоду розвитку. Беззаперечною є теза про те, що значною мірою причини розвитку захворювань внутрішніх жіночих статевих органів формуються в пренатальному періоді розвитку людини. Проте деякі природжені вади є наслідком порушення саме перинатального морфогенезу. Адекватними методами морфологічного дослідження вивчено будову матки на 30 препаратах плодів 4–6 місяців розвитку. Встановлено, що у плодів 4 місяців дно матки мало наступні форми: плоску (два випадки), випуклу (один випадок), жолобчасту (п'ять), горбкувату (два). У плодів 5 місяців спостерігається рівномірний розподіл встановлених нами форм дна матки: у трьох випадках горбкувата, ще у трьох – жолобчаста, у двох – плоска і ще у двох – випукла. У плодів 6 місяців переважала плоска форма дна матки (7 з 10); по одному випадку жолобчаста, горбкувата та випукла. Морфологічно форма дна матки в другому триместрі змінюється від жолобчастої на 4-му місяці розвитку до плоскої на 6-му.

Ключові слова: *матка, плід, людина, анатомія.*

Вивчення причин розвитку природжених вад і нормального морфогенезу – необхідний ланцюг у системі контролю за мутаційним процесом або в більш загальному плані – за станом навколишнього середовища. Тому як з наукової, так і з практичної точки зору важливо вивчити особливості будови та топографії органів і структур в перинатальному періоді [1].

Останнім часом спостерігається погіршення репродуктивного здоров'я жіночого населення. Воно залежить від особливостей формування статевої системи в пренатальному періоді розвитку людини. Цікавим є факт специфічних вікових особливостей виявлення патології жіночої статевої системи. Пік захворюваності припадає на 17 років – приблизний період початку статевого життя [2, 3]. Беззаперечною є теза про те, що значною мірою причини розвитку захворювань внутрішніх жіночих статевих органів формуються в пренатальному періоді розвитку людини. Проте лікарями не приділяється належної уваги для їх діагностики в основному через відсутність скарг. У поліпшенні системи наукової організації праці практичного лікаря важливу роль відіграє удосконалення методів діагностики перинатальної патології. Своєчасна постановка діагнозу, а отже, адекватна терапія попе-

реджають перехід гострого запалення в хронічну стадію, що знижує ризик розвитку і віддалених ускладнень захворювань органів жіночого малого таза [4]. Широке впровадження в практику результатів морфологічних досліджень і встановлення стандартів топографо-анатомічних особливостей органів і систем людини значно підвищить ефективність надання медичної допомоги [5, 6].

Метою дослідження було встановлення особливостей будови та топографії матки плодів 4–6 місяців розвитку.

Матеріал і методи. Досліджено 30 препаратів плодів жіночої статі без ознак патологічного морфогенезу. Для макроскопічного дослідження використовували як свіжі, так і фіксовані трупи плодів. Вимірювали тім'яно-п'яткову довжину, після чого невеликими розрізами обережно розкривали черевну порожнину тіла, петлі тонкої кишки змішували вверх для огляду органів порожнини таза. Вивчали розташування матки в просторі, відношення до очеревини і суміжних органів та виконували фотодокументування [7]. Після проведеного макроскопічного дослідження свіжі трупи плодів і новонароджених використовували для подальшого гістологічного дослідження або ін'єкції судин. Для фіксації трупів плодів

© Д.В. Проняєв, 2014

готували два розчини формаліну – 5- та 10%-вий, матеріал поміщали в 5%-вий розчин формаліну для «проміжної» фіксації при 5–10 °С на 2–3 доби. Для виготовлення топографо-анатомічних зрізів користувалися двома методиками.

За однією методикою досліджуваній матеріал попередньо зберігали в спеціальному розчині (24%-вий хлористий цинк у 40%-вому формальдегіді) протягом 1,0–1,5 місяця залежно від розміру об'єкта. Після цього очеревинну порожнину заповнювали розчином желатини, що додатково фіксувало органи і структури. Далі виконували зрізи в одній із трьох взаємно перпендикулярних площинах, завтовшки 0,5–1,5 см за допомогою спеціального ножа. Виготовлені зрізи поміщали в теплу воду для звільнення від желатини, після чого занурювали в 5%-вий розчин формальдегіду для зберігання.

За іншою методикою фіксовані в розчині формаліну плоди промивали у проточній воді протягом 1–2 год. Видаляли нижні та верхні кінцівки плода, встановлювали його в певному положенні й поміщали в морозильну камеру. Далі виконували зрізи в одній із трьох взаємно перпендикулярних площин, завтовшки 0,5–1,5 см за допомогою спеціального ножа. На кожному зрізі проводили морфометричні вимірювання і вивчали топографо-анатомічні особливості матки.

Результати та їх обговорення. При дослідженні плодів 4–6 місяців розвитку виявлено певні особливості будови, синтопії та топографії матки. У 5 плодів з 30 спостерігали незначне відхилення вертикальної осі матки у фронтальній площині вправо. Вираженість даного відхилення імовірно залежить від співвідношення довжин круглих зв'язок матки. Відповідно у 5 випадках права кругла зв'язка матки у плодів була коротша за ліву. Середня довжина правої круглої зв'язки матки становила 6,5 мм, лівої – 7,1 мм. Щодо відхилення у сагітальній площині, то ідентифікувати чіткі положення *anteflexio* або *retroflexio* не вдалось. У всіх випадках матка займала проміжне положення. Синтопічно у всіх випадках матка задньою поверхнею стикалась з передньою стінкою прямої кишки, а передньою поверхнею – з задньою поверхнею сечового міхура. З боків на відстані до 1 мм простягались пупкові артерії.

Найбільшою різноманітністю синтопічних взаємовідношень з маткою характеризуються яєчники. У більшості раних плодів – 8 з 10 4-го місяця розвитку яєчники займали високе положення і стикались з задньою поверхнею матки нижніми кінцями. Високе положення характеризувалось локалізацією яєчників або вздовж бокових стінок прямої кишки, або в клубових ділянках. У двох випадках у плодів 4-го місяця розвитку яєчники більшою своєю частиною розташовувалися за маткою. Таке ж положення було характерним і для більшості плодів 6-го місяця розвитку. Найбільшою варіативністю морфологічних ознак характеризувалася форма матки, а саме форма дна матки. У 26 плодів з 30 матка була плоскою – від 1 до 2,5 мм товщиною. У чотирьох плодів матка мала форму, наближену до трикутної. Дно матки плодів чотирьох місяців мало наступні форми: плоску (два випадки), випуклу (один випадок), жолобчасту (п'ять), горбкувату (два). У половині випадків плодів 4-го місяця (п'ять з 10) дно матки мало жолобчасту форму (рис. 1). Така форма характеризується наявністю борозни по центру дна матки, що

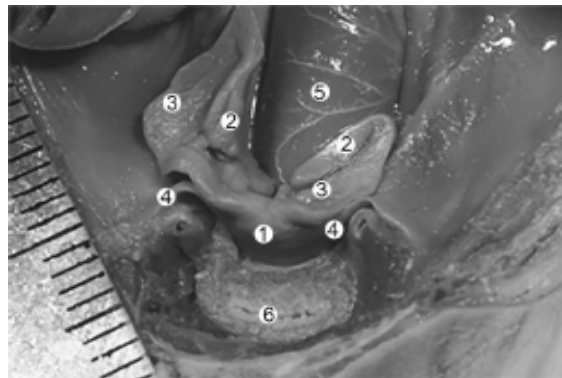


Рис. 1. Органи таза плода жіночої статі 180,0 мм тім'яно-п'яткової довжини. Макропрепарат:
1 – матка; 2 – маткові труби; 3 – яєчники;
4 – круглі зв'язки матки; 5 – пряма кишка;
6 – сечова протока

ніби розділяє її на дві частини. На нашу думку, таку будову можна кваліфікувати як нормальну для даного періоду розвитку, і вона є ознакою продовження ембріонального морфогенезу. У двох випадках дно матки мало горбкувату форму, яка характеризується наявністю горбків у ділянці устя маткових труб. На нашу думку, даний варіант є наслідком сплюснення борозни, наявність якої характерна для більшості плодів даного вікового періоду,

і опускання маткових труб. Ще у двох випадках дно матки було плоским, що свідчить про зникнення його борозни. В одному випадку дно матки було випуклим, що вказує на прискорення розвитку в даному окремому випадку. У плодів 5-го місяця спостерігається рівномірний розподіл встановлених нами форм дна матки. У трьох випадках – горбкувата форма (рис. 2), ще у трьох – жолобчата, у двох – плоска і ще у двох – випукла. У плодів 6-го мі-

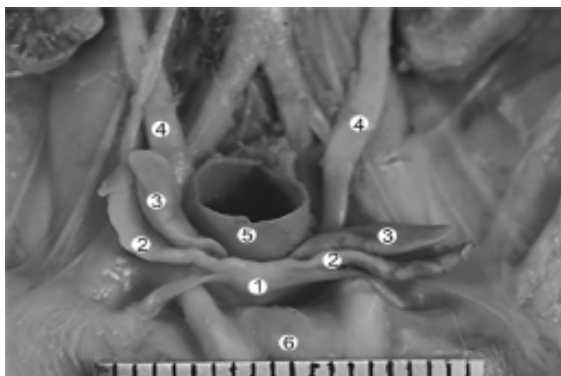


Рис. 2. Органи таза плода жіночої статі 230,0 мм тім'яно-п'яtkової довжини. Макропрепарат:

- 1 – матка; 2 – маткові труби; 3 – яєчники;
4 – сечоводи; 5 – пряма кишка;
6 – сечова протока

сяця переважала плоска форма дна матки (7 з 10), рис. 3. По одному випадку відмічено жолобчасту форму, горбкувату та випуклу. Виявлені нами особливості морфології матки вказують на характерну приналежність певної

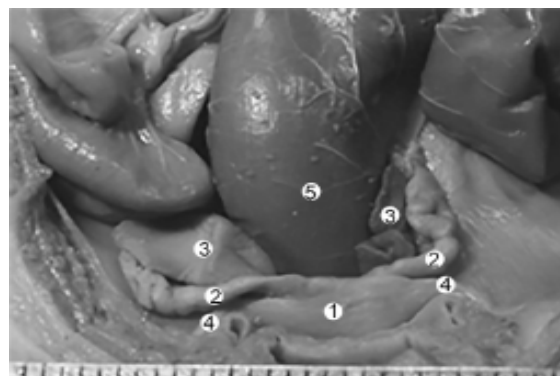


Рис. 3. Органи таза плода жіночої статі 280,0 мм тім'яно-п'яtkової довжини. Макропрепарат:
1 – матка; 2 – маткові труби; 3 – яєчники;
4 – круглі зв'язки матки; 5 – пряма кишка

форми до етапу розвитку. Відповідно можна простежити закономірності морфогенезу форми дна матки від жолобчатої до плоскої. Виявлення жолобчатої форми матки у плодів 6-го місяця може свідчити про затримку розвитку і можливість формування природжених аномалій.

Висновки

1. Морфологічно форма дна матки в другому триместрі змінюється від жолобчатої на 4-му місяці розвитку до плоскої на 6-му.

2. Зміни топографії та синтопії вказують на поступове опускання маткових труб і яєчників.

3. У всіх випадках неможливо було встановити положення тіла матки як *anteflexio* або *retroflexio*.

Література

1. Брлова Л.А. Факторы риска развития гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / Л.А. Брлова / Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації: програма та матеріали 70-ї міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. – Донецьк : Каштан, 2008. – С. 77.
2. Нариси перинатальної анатомії / Ю.Т. Ахтемійчук, О.М. Слободян, Т.В. Хмара [та ін.]; за ред. Ю.Т. Ахтемійчука. – Чернівці : БДМУ, 2011. – 300 с.
3. Трьохмірна комп'ютерна томографія тазового дна при визначенні обсягу недуги / П.С. Русак, В.Ф. Рибальченко, О.О. Краснонос [та ін.] // Хірургічні аспекти захворювань кишечника у дітей: матер. наук.-практ. симпозіуму, 22–24 жовтня 2008 р., м. Чернівці. – Чернівці, 2008. – С. 57–58.
4. Нечипоренко А.Н. Анатомическое обоснование техники установки синтетического сетчатого протеза при хирургической коррекции опущения матки и (или) цистоцеле / А.Н. Нечипоренко, Н.А. Нечипоренко, Г.В. Юцевич / Актуальные вопросы оперативной хирургии и клинической анатомии: матер. Междунар. научн.-практ. конф., посвященной 50-летию кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 165–168.
5. Перспективы диагностики и лечения спаечного процесса в малом тазе у девочек после аппендэктомии / Д.С. Акмоллаев, Н.В. Косолапова, Э.Р. Аметов [и др.] / Хірургічні аспекти захворювань кишечника у дітей: матер. наук.-практ. симпозіуму, 22–24 жовтня 2008 р., м. Чернівці. – Чернівці, 2008. – С. 73–75.

6. Бурак І.А. Структура прооперованих уроджених вад розвитку в дитячій популяції Чернівецької області / І.А. Бурак, Л.А. Горбаченко, Г.Г. Кавуля // Актуальні питання сучасної медицини: Міжнар. наук. конф. студентів і молодих вчених, присвячена 20-річчю медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна: зб. тез конференції (18–19 квітня 2013 р., м. Харків, Україна). – Харків, 2013. – С. 69.

7. Ахтемійчук Ю.Т. Фотодокументування морфологічних досліджень / Ю.Т. Ахтемійчук, О.В. Цигикало // Вісник морфології. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 327–329.

Д.В. Проняев

ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАТКИ ПЛОДОВ ВТОРОГО ТРИМЕСТРА

Исследованы особенности строения и топографии матки в начале плодного периода развития. Неоспоримым является тезис о том, что в значительной степени причины развития заболеваний внутренних женских половых органов формируются в пренатальном периоде развития человека. Однако некоторые врожденные пороки являются следствием нарушения именно перинатального морфогенеза. Адекватными методами морфологического исследования изучено строение матки на 30 препаратах плодов 4–6 месяцев развития. Установлено, что у плодов 4 месяцев дно матки имело следующие формы: плоскую – 2 случая, выпуклую – 1, желобчатую – 5, горбистую – 2. У плодов 5 месяцев наблюдается равномерное распределение установленных нами форм дна матки: в трех случаях горбистая, еще в трех – желобчатая, в двух – плоская и еще в двух – выпуклая. У плодов 6 месяцев преобладала плоская форма дна матки (7 из 10); по одному случаю желобчатая, горбистая и выпуклая. Морфологически форма дна матки во втором триместре меняется от желобчатой на 4-м месяце развития к плоской на 6-м.

Ключевые слова: матка, плод, человек, анатомия.

D.V. Proniaiev

TOPOGRAPHIC-ANATOMICAL UTERINE CHARACTERISTICS OF THE SECOND TRIMESTER FETUSES

The article deals with the examination of peculiarities of the structure and topography of the uterus at the beginning of the fetal development. The hypothesis that the causes of diseases of the female reproductive organs are formed in the prenatal period of human development is obvious. Although some congenital defects are considered to be the result of perinatal morphogenetic disorders. By means of adequate methods of morphologic examination the uterine structure was studied on 30 samples of the fetuses in their 4–6 month of development. The uterine fundus in the 4-month fetuses was found to be characterized by the following shapes: flat – 2 cases, convex – 1, vallate – 5, tuberosity – 2 cases. In the 5-month fetuses there is an even distribution of the uterine shapes detected: tuberosity and vallate – in three cases, and flat and convex – in two cases. The 6-month fetuses were characterized by a flat shape of the uterine fundus (7 out of 10). One case was found to be vallate, tuberosity and convex. Morphologically the uterine shape changes in the second trimester from vallate in the 4-month development to the flat one in the 6-month.

Key words: uterus, fetus, human, anatomy.

Поступила 03.09.14

УДК 617.713-08:612.017.1.084

*Е.Н. Свидко, М.В. Останков, Т.Г. Дубрава, Н.А. Бондарович, Ю.А. Демин
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

СОСТОЯНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У КРОЛИКОВ С ИНДУКЦИЕЙ ЛИМБАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ РОГОВИЦЫ И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Для обоснования применения криоконсервированной кордовой крови человека (кККЧ) при лечении лимбальной недостаточности роговицы (ЛНР) была выбрана экспериментальная модель ожоговой болезни. Было показано, что применение кККЧ восстанавливает показатели Т-клеточного звена иммунитета у кроликов при лечении ЛНР. Лечение ЛНР введением кККЧ имело преимущество – улучшались показатели общих Т-лимфоцитов, субпопуляции регуляторных Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических. У животных в наибольшей степени приближались к контролю во все сроки определения показатели иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8). В группе животных, которым применяли разрушенные замораживанием-оттаиванием ККЧ, такого эффекта не наблюдали.

Ключевые слова: лимбальная недостаточность роговицы, криоконсервированная кордовая кровь человека, иммунная система, Т-хелперы, Т-супрессоры, иммунорегуляторный индекс.

Неблагоприятное влияние некроза на течение ожогового процесса связано с возникновением аутоинтоксикации и аутосенсibilизации организма, в результате чего иммунологически толерантные ткани глаза становятся источником антигенной информации, что приводит к развитию аутоиммунных реакций, что обычно сопровождается нарушениями в иммунной системе как на уровне поврежденного органа, так и всего организма [1, 2]. Эти нарушения в свою очередь оказывают влияние на течение посттравматического периода и формирование осложнений [3]. В патогенезе лимбальной недостаточности роговицы (ЛНР) важное значение имеет аутоиммунный компонент. Развитие аутоиммунных реакций сопряжено с ослаблением Т-супрессорного звена и изменением соотношения иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток. Косвенным показателем аутоиммунного процесса может служить повышение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) до 2,0 и выше. Главными свидетельствами аутоиммунизации являются клеточный иммунный ответ и антитела, направленные против тканей глаза. Ослабление Т-супрессорного звена, способствующее усилению аутоиммунных реакций, ассоциируется с угрозой развития симпатической

офтальмии [4]. Важно иметь в виду, что органоспецифические реакции могут развиваться не только при «истинно» аутоиммунных формах офтальмопатологии. Эти реакции являются закономерной составной частью иммунного ответа на травму, инфекцию, сосудистые изменения и другие повреждающие факторы при ряде глазных заболеваний не аутоиммунной природы. Выраженное и продолжительное усиление иммунного ответа на антигены измененных тканей свидетельствует о нарушении органоспецифического аутоиммунитета. В таких случаях аутоиммунные реакции могут стать одним из ключевых или доминирующим патогенетическим фактором офтальмопатологии [5]. В некоторых ситуациях для устранения иммунодефицитных состояний необходимо применить иммуностимуляторы. С этой целью используют индукторы интерферона, тактивин, левамизол и т. д. Следует учитывать, что чрезмерная иммуностимуляция или «заместительная» цитокиноterapia также могут вызвать осложнения [6, 7]. Так, вследствие применения препаратов интерферона у больных гепатитами и другими соматическими заболеваниями происходят изменения в структурах глаза (внутриглазные кровоизлияния, ретинопатия и рети-

© Е.Н. Свидко, М.В. Останков, Т.Г. Дубрава и др., 2014

нит, нейропатия, неоваскулярная глаукома и др.). Оптимальным представляется применение иммунокорректоров – средств, позволяющих добиться нормализации исходно нарушенных параметров иммунитета (ослабить гиперреактивность и повысить сниженные показатели, при этом не влияя на нормальные). К ним относятся миелопид, иммунофан; иммунокорректирующий эффект могут дать тактивин, левамизол, полудан, экстракорпоральные методы (плазмаферез, гемосорбция) в комплексе с малыми дозами кортикостероидов [8–10]. В последнее время как в экспериментальной, так и клинической практике в качестве иммунокорректора при различных заболеваниях применяют кордовую кровь [11–14]. Для длительного ее хранения создаются низкотемпературные банки [15, 16].

Целью данной работы была оценка показателей иммунной системы у кроликов с ЛНР и после лечения криоконсервированной кордовой кровью человека (кККЧ).

Материал и методы. Эксперимент выполнен на кролях-самцах породы шиншилла массой 2,0–2,5 кг ($n = 38$; 76 пар глаз) в возрасте шести месяцев в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986), одобренными Национальным конгрессом Украины по биоэтике (Киев, 2007).

Для обоснования применения кККЧ при лечении ЛНР была выбрана экспериментальная модель ЛНР, разработанная Е.С. Милюдиным [17], в нашей модификации. В отличие от метода Милюдина наш метод является более гуманным, так как у кроля не иссекали третье веко, выполняющее защитную функцию и способствующее снижению болевого синдрома у животного, что является важным при проведении экспериментальной работы. Все манипуляции выполняли под местной анестезией роговицы кролика, которую проводили с применением проксиметакаина в 0,5%-ной концентрации (препарат Алкаин, производство фирмы Alcon).

Кордовую кровь человека криоконсервировали в одноразовых пластиковых пробирках по двухэтапной программе на программном замораживателе ОП и СКТБ ИПКиК НАНУ в растворе высокомолекулярного дек-

страна («Полиглокин», «Юрия-Фарм», Украина) по методу [18]. Образцы хранили при $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ в низкотемпературном банке ИПКиК НАНУ. В день эксперимента кККЧ отогревали в пробирке на водяной бане при температуре $40\text{--}41\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для формирования модели экспериментальной ЛНР с применением митомицина С из фильтровальной бумаги выкраивали диски диаметром 10 мм и пропитывали их 10%-ным этиловым спиртом. Аппликацию диска на роговицу кролика выполняли в течение 20 секунд. Затем с роговицы микротупфером удаляли поверхностный эпителий. Контролировали удаление эпителия окрашиванием роговицы 1%-ным раствором флюоресцина. После этого выполняли повторную аппликацию диска, пропитанного 0,04%-ным раствором митомицина С в течение 4 минут. Известно, что митомицин С препятствует росту клеток, что приводит к истощению камбиального слоя роговицы. С целью профилактики развития вторичной инфекции на всех глазах проводили местную противомикробную терапию в виде инстилляций 0,25%-ного раствора ципрофлоксацина 4 раза в день в течение 7 дней.

Все животные были разделены на группы: 1-я – индукция ЛНР и введение кККЧ; 2-я – индукция ЛНР; 3-я – индукция ЛНР и введение разрушенных замораживанием клеток кККЧ; 4-я – индукция ЛНР и введение изотонического раствора натрия хлорида; 5 – глаза интактного кроля.

Субпопуляционный состав клеток крови у кроликов определяли методом прямой мембранной иммунофлуоресценции на проточном цитофлуориметре FACS Calibur (США) с использованием ФИТЦ-меченных МАТ (mouse anti rabbit) Santa Cruz Biotechnological (США) к CD3-, CD4-, CD8-молекулам. Анализ результатов проводили на 3-и, 7-е, 14-е сутки в крови кроликов с индукцией ЛНР и после лечения.

Полученные данные статистически обрабатывали параметрическим методом с помощью *t*-критерия Стьюдента или непараметрическим методом Манна–Уитни [19].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что уже на 3-и сутки после ожога у животных наблюдались нарушения Т-клеточного иммунитета. У кроликов 2-й группы после индукции ЛНР, так же как и у леченных изотоническим раствором натрия хлорида (4-я группа),

изменение иммунной системы на 3-и сутки характеризовалось стойким снижением количества общих Т-лимфоцитов (CD3⁺). Количество общих Т-лимфоцитов (CD3⁺) незначительно увеличилось на 7-е сутки, но и на 14-е было достоверно ниже контрольных показателей (p<0,05), табл. 1, рис. 1.

(CD8⁺), являясь составным компонентом общей фракции Т-лимфоцитов, изменялись по мере развития ЛНР. Это нашло отражение в резком увеличении иммунорегуляторного индекса, который уже на 3-и сутки достоверно (p<0,05) превышал контрольные значения и был повышенным на 7-е сутки. Иммунорегу-

Таблица 1. Концентрация общих Т-лимфоцитов (CD3⁺) в крови кроликов с индукцией ЛНР (M±m)

Группа животных	Концентрация Т-лимфоцитов, сутки после лечения		
	3-и	7-е	14-е
1-я (ЛНР+кККЧ)	16,8±0,8	16,1±0,8	16,6±0,8
2-я (ЛНР)	6,7±0,3	7,6±0,4	7,2±0,4
3-я (ЛНР+разрушенные кККЧ)	12,5±0,6	14,6±0,7	14,8±0,7
4-я (ЛНР+изотонич. раствор NaCl)	9,6±0,5	11,6±0,6	7,8±0,4
5-я (интактн. контроль)	22,4±1,1		

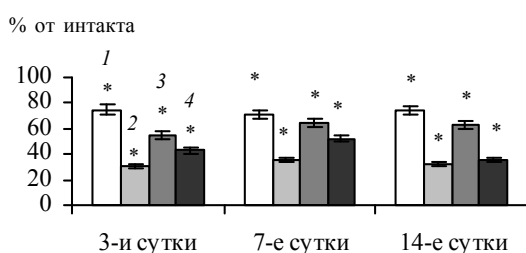


Рис. 1. Процентное содержание общих Т-лимфоцитов (CD3⁺) в крови кроликов с индукцией ЛНР: 1 – ЛНР+кККЧ; 2 – ЛНР; 3 – ЛНР+разрушенные кККЧ; 4 – ЛНР+изотонич. раствор NaCl; p<0,05

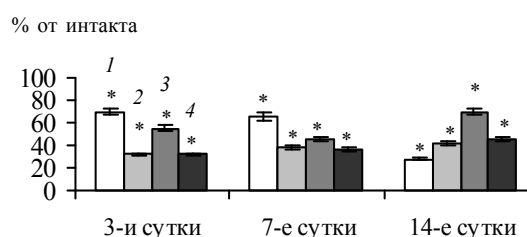


Рис. 2. Процентное содержание Т-хелперов (CD4⁺) в крови кроликов с индукцией ЛНР: 1 – ЛНР+кККЧ; 2 – ЛНР; 3 – ЛНР+разрушенные кККЧ; 4 – ЛНР+изотонич. раствор NaCl; p<0,05

В показателях Т-регуляторных клеток была отмечена такая же тенденция. Содержание Т-хелперов (CD4⁺) в крови кроликов с индукцией ЛНР достоверно снижалось в 1-е сутки и незначительно повышалось на 7-е сутки, оставаясь и на 14-е сутки достоверно ниже контроля (p<0,05), рис. 2, табл. 2.

При развитии воспалительного процесса в первые семь суток после ЛНР отмечалось стойкое угнетение Т-супрессоров/цитотоксических (CD8⁺), активации лимфоцитов не наблюдалось и на 14-е сутки (рис. 3, табл. 3).

Субпопуляции регуляторных Т-хелперов (CD4⁺) и Т-супрессоров/цитотоксических

литорный индекс не приходил к норме и на 14-е сутки (рис. 4, табл. 4). Такое отклонение его от контроля свидетельствует о выраженном дисрегуляторном состоянии при ЛНР тех клеток иммунной системы, которые определяют характер реализации иммуновоспалительного процесса.

Таблица 2. Концентрация Т-хелперов (CD4⁺) в крови кроликов с индукцией ЛНР (M±m)

Группа животных	Концентрация Т-хелперов, сутки после лечения		
	3-и	7-е	14-е
1-я (ЛНР+кККЧ)	11,3±1,3	10,4±1,0	12,3±1,3
2-я (ЛНР)	5,2±1,2	6,1±1,1	6,8±0,9
3-я (ЛНР+разрушенные кККЧ)	9,2±2,2	7,2±2,2	11,4±1,4
4-я (ЛНР+изотонич. раствор NaCl)	5,4±0,4	6,0±1,0	7,4±1,2
5-я (интактн. контроль)	16,2±1,7		

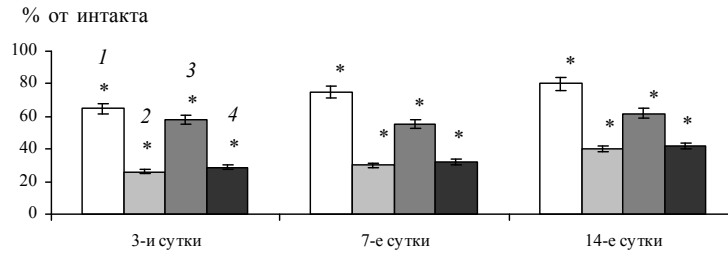


Рис. 3. Процентное содержание Т-супрессоров/цитотоксических ($CD8^+$) в крови кроликов с индукцией ЛНР и после лечения:
1 – ЛНР+кККЧ; 2 – ЛНР; 3 – ЛНР+разрушенные кККЧ;
4 – ЛНР+изотонич. раствор NaCl; $p < 0,05$

тель иммунорегуляторного индекса. В группе животных, которым применяли для лечения разрушенные кККЧ, такого эффекта не наблюдали.

ти возникновения изменений в иммунной системе, характерные для развития ожоговой болезни глаз. Однако состояние индивидуальной иммунореактивности организма животного

Таблица 3. Концентрация Т-супрессоров/цитотоксических ($CD8^+$) в крови кроликов с индукцией ЛНР ($M \pm m$)

Группа животных	Концентрация Т-супрессоров, сутки после лечения		
	3-и	7-е	14-е
1-я (ЛНР+кККЧ)	5,6±0,8	6,5±0,5	6,9±0,9
2-я (ЛНР)	2,15±0,1	2,6±0,2	3,4±0,2
3-я (ЛНР+разрушенные кККЧ)	5,0±0,5	4,6±0,3	5,2±0,2
4-я (ЛНР+изотонич. раствор NaCl)	2,4±0,4	2,8±0,2	3,7±0,7
5-я (интактн. контроль)	8,6±0,8		

Обсуждение результатов. Исследование иммунной системы показало наличие выраженных нарушений у кроликов с индукцией ЛНР. С первых суток у них развивается транзиторная иммунологическая недостаточность, выражающаяся в снижении общего количества Т-лимфоцитов и регуляторных Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических клеток, которая сохранялась и до 14-х суток исследования. Таковы общие закономерности

го обуславливает значительные различия течения патологического процесса. Проанализировав результаты исследования Т-клеточного иммунитета и приняв во внимание клинические особенности течения болезни, а также развитие осложнений раннего послеожогового периода, мы выявили определенные коррелятивные связи между степенью угнетения иммунной системы и развитием послеожоговых осложнений. Нормализация иммун-

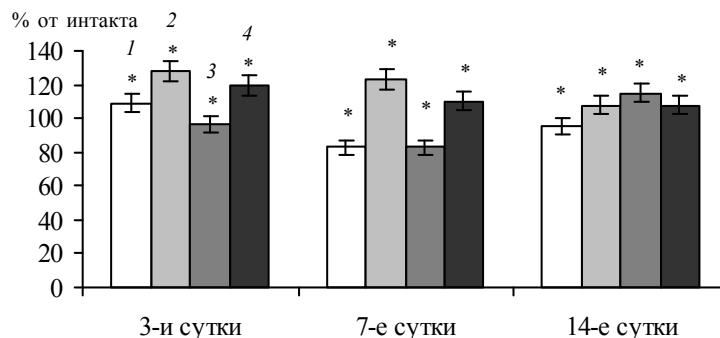


Рис. 4. Показатели иммунорегуляторного индекса ($CD4/CD8$) крови кроликов с индукцией ЛНР до и после лечения:
1 – ЛНР+кККЧ; 2 – ЛНР; 3 – ЛНР+разрушенные кККЧ;
4 – ЛНР+изотонич. раствор NaCl; $p < 0,05$

Таблиця 4. Показатели ИРИ (CD4/CD8) в крови кроликов с индукцией ЛНР до и после лечения

Группа животных	Концентрация Т-супрессоров в сроки, сутки после лечения		
	3-и	7-е	14-е
1-я (ЛНР+кККЧ)	2,02±0,16	1,6±0,5	1,8±0,2
2-я (ЛНР)	2,4±1,1	2,35±1,0	2,0±0,5
3-я (ЛНР+разрушенные кККЧ)	1,8±0,4	1,56±1,2	2,2±0,7
4-я (ЛНР+изотонич. раствор NaCl)	2,25±1,0	2,1±0,5	2,0±0,2
5-я (интактн. контроль)	1,9±0,2		

ных показателей коррелировала с динамикой течения ожоговой болезни, развитием рубцевания пораженных тканей переднего отдела глазного яблока той или иной степени интенсивности, возникновением послеожоговых симблефаронов, помутнением оптических сред глаза. При ожогах у кроликов с ЛНР (2-я группа) или которых лечили изотоническим раствором NaCl (4-я группа), отмечалось более выраженное снижение показателей Т-клеточного иммунитета. Показатели не пришли к норме и на 14-е сутки после ожога, даже позже нормализации клинического состояния. У животных с индукцией ЛНР уже в 1-е сутки после ожога возникает выраженная иммуносупрессия, которая приводит к более тяжелому течению ожогового процесса и проявляется типичными признаками вторичного иммунодефицита: нарастающей лимфоцитопенией, снижением количества Т-лимфоцитов, которые достигали наибольшего развития на 3-и сутки ожогового процесса. В этот период наблюдался

«всплеск» воспалительной реакции, возникали различные осложнения (эрозии и язвы роговицы), отмечалось выраженное снижение митотической активности переднего эпителия роговицы. Применение кККЧ у животных 1-й группы нормализовало эти показатели, способствовало улучшению течения ожогового процесса и влияло на его исход.

Выводы

В основе механизма действия кККЧ, по-видимому, лежит его высокая иммуотропная активность, которая обеспечивает уменьшение проявлений реакции тканей глаза на Т-антиген. Проведенные иммунологические исследования позволили рекомендовать для лечения ожогов глаз в качестве иммуномодулятора кККЧ. Благодаря наличию комплекса биологически активных веществ и клеточных элементов, кККЧ способствует коррекции измененных показателей Т-клеточного звена иммунной системы, которые развиваются при ожоговом процессе как в глазу, так и в организме в целом.

Литература

1. Чаланова Р.И. Клинико-иммунологические особенности стресс-реактивности организма в динамике клинического течения ожоговой болезни глаз / Р.И. Чаланова, Т.В. Дегтяренко // Вестник офтальмологии. – 2014. – Вып. 130 (1). – С. 42–45.
2. Application of adipose-derived stem cells on scleral contact lens carrier in an animal model of severe acute alkaline burn / L. Espandar, D. Caldwell, R. Watson [et al.] // Eye Contact Lens. – 2014 Jun 4. – Vol. 40. – № 4. – P. 243–247.
3. Alkali burn versus suture-induced corneal neovascularization in C57BL/6 mice: an overview of two common animal models of corneal neovascularization / C. Giacomini, G. Ferrari, F. Bignami, P. Rama // Exp. Eye Res. – 2014 Apr. – P. 121–124.
4. Zhao M. Immunohistochemistry studies on the thermal burn of cornea in rats / M. Zhao, J. Chen, P. Yang // Yan Ke Xue Bao. – 1997 Jun. – Vol. 13 (2). – P. 70–74.
5. Pflugfelder S.C. Symposium Participants. Immunoregulation on the ocular surface: 2nd Cullen Symposium / S.C. Pflugfelder, M.E. Stern // Ocul Surf. – 2009 Apr. – Vol. 7 (2). – P. 67–77.
6. Варданян И.Р. Клинико-иммунологические характеристики и лечение больных с ожогами глаз и послеожоговыми бельмами роговицы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Р. Варданян. – М., 2000. – 18 с.
7. Захарова И.А. Клиническая оценка эффективности альфа-интерферона в купировании посттравматического воспалительного процесса в роговице / И.А. Захарова, В.Ю. Махмутов // Актуальные вопросы воспалительного заболевания глаз: матер. научн.-практ. конф. – М., 2001. – С. 315–317.

8. Хаитов Р.М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 1. – С. 6–9.
9. Маркова Т.П. Растительный иммуностимулирующий препарат – Иммунал. Перспективы применения в медицине / Т.П. Маркова // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 28. – С. 1330–1331.
10. Царев С.В. Эффективность иммунала как неспецифического иммуностимулятора / С.В. Царев // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 16. – С. 950.
11. Levels of cytokines in umbilical cord blood in relation to spontaneous term labor / E. Tutdibi, A. Hunecke, U. Lindner [et al.] / J. Perinat Med. – 2012. – Vol. 40. – P. 527–532.
12. Application of umbilical cord serum eyedrops for the treatment of neurotrophic keratitis / K.C. Yoon, I.C. You, S.K. Im [et al.] / Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114. – P. 1637–1642.
13. Evaluation of umbilical cord serum therapy in acute ocular chemical burns / N. Sharma, M. Goel, T. Velpandian [et al.] / Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52. – P. 1087–1092.
14. Application of umbilical cord serum eyedrops for recurrent corneal erosions / K.C. Yoon, W. Choi, I.C. You, J. Choi / Cornea. – 2011. – Vol. 30. – P. 744–748.
15. The impact of intrapartum factors on umbilical cord blood stem cell banking / U. Aufderhaar, W. Holzgreve, E. Danzer [et al.] / J. Perinat Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 317–322.
16. Optimizing umbilical cord blood collection: impact of obstetric factors versus quality of cord blood units / F. Mancinelli, A. Tamburini, A. Soagnoli [et al.] / Transplant. Proc. – 2006. – Vol. 38. – P. 1174–1176.
17. Миллюдин Е.С. Экспериментальная модель недостаточности региональных стволовых клеток роговичного эпителия / Е.С. Миллюдин / Вестник СамГУ. – Естественно-научная серия. – 2006. – № 9 (49). – С. 219–226.
18. Влияние криоконсервирования по двухэтапной программе в растворе высокомолекулярного декстрана на цитоморфологические и функциональные свойства клеток кордовой крови человека / О.Ю. Кожина, М.В. Останков, И.Г. Гриша, Н.А. Бондарович // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 58–65.
19. Ашмарин И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. – Л. : Медгиз, 1962. – С. 180.

К.М. Свідко, М.В. Останков, Т.Г. Дубрава, М.А. Бондарович, Ю.А. Дьомін
СТАН Т-КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У КРОЛІВ З ІНДУКЦІЄЮ ЛІМБАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ РОГІВКИ ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

Для обґрунтування застосування криоконсервованої кордової крові людини (кККЛ) при лікуванні лімбальної недостатності рогівки (ЛНР) була обрана експериментальна модель опікової хвороби. Було показано, що застосування кККЛ більшою мірою відновлює показники Т-клітинної ланки імунітету у кролів при лікуванні ЛНР. Лікування ЛНР введенням кККЛ мало перевагу – поліпшувалися показники загальних Т-лімфоцитів, субпопуляції регуляторних Т-хелперів і Т-супресорів/цитотоксичних. У піддослідних кролів найбільшою мірою наближались до контролю в усі терміни визначення показники імунорегуляторного індексу (CD4/CD8). У групі тварин, у якій застосовували зруйновані заморожуванням-розморожуванням ККЛ, такого ефекту не спостерігали.

Ключові слова: лімбальна недостатність рогівки, криоконсервована кордова кров людини, імунна система, Т-хелпери, Т-супресори, імунорегуляторний індекс.

K.N. Svidko, M.V. Ostankov, T.G. Dubrava, N.A. Bondarovich, Yu.A. Dyomin
T-CELL IMMUNITY STATUS IN RABBITS WITH LIMBAL STEM CELLS DEFICIENCY IN EXPERIMENT AND AFTER TREATMENT

In this experimental study for investigation of the effect application of human cryopreserved cord blood cells (CCBC) in the treatment of limbal stem cells deficiency (LCD) was chosen as an experimental model of burn disease. It has been shown that the use of CCBC has a greater extent, restores the performance of T-cell immunity in rabbits during treatment of LCD. Treatment of LCD by using CCBC had the advantage in terms of improved performance of general T-lymphocyte subpopulation of regulatory T-helper and T-suppressor cells. These animals had approximates to the control indicators IRI (CD4/CD8) at all time determining. In the group of animals with using of inactivated CCBC such effect was not observed.

Key words: limbal insufficiency of cornea, cryo preserved cord blood of man, immune system, T-helpers, T-suppressor cells, immunoregulatory index.

Поступила 16.06.14

УДК 615.83+616-006.6

*Л.І. Сімонова-Пушкар, В.З. Гертман, Л.В. Білогурова,
С.М. Пушкар, А.Т. Гоні Сімеха*

ДУ «Інститут медичної радіології НАМН України», м. Харків

ЗАСТОСУВАННЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ОНКОЛОГІЇ (СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ І ПЕРСПЕКТИВИ)

Проаналізовано сучасний стан фотодинамічної терапії (ФДТ) в онкології. Наведені результати, що досягнуті за допомогою ФДТ при лікуванні злоякісних пухлин різної етіології, визначено місце ФДТ в комплексному протипухлинному лікуванні при різних локалізаціях пухлин. Висвітлені актуальні проблеми щодо удосконалення даного методу на сучасному етапі, вимоги до створення нових фотосенсибілізаторів.

Ключові слова: фотодинамічна терапія, фотосенсибілізатори, онкологія, злоякісні пухлини.

Фотодинамічна терапія (ФДТ) – це комбінований метод лікування, який включає дві основних стадії дії на пухлину або інший патологічний осередок в органах і тканинах [1–6]. Першою стадією ФДТ є введення органічної речовини, так званого фотосенсибілізатора (ФС), молекули якої повинні мати у своєму складі хромоформну групу атомів. Останній вводиться внутрішньовенно, поверхнево, а також безпосередньо в регіон локалізації пухлини або пошкодження. На другій стадії ФДТ, після певного латентного періоду, необхідного для поглинання клітинами-мішенями ФС, потрібну ділянку опромінують видимим світлом з певною довжиною хвилі, що відповідає піку поглинання конкретним ФС. В результаті фотоіндукована енергія молекул ФС приводить до утворення декількох видів реактивного кисню у вигляді вільних супероксид-радикалів ($O_2^{-\bullet}$) і кисню у збудженому стані (синглетний кисень – 1O_2). Ці хімічні сполуки активно окислюють білки та інші біомолекули, мембрани клітин і клітинних органел, що викликає загибель пухлинних клітин внаслідок апоптозу або некрозу [7–11]. Крім того, ФДТ сприяє загибелі пухлинно-асоційованої судинної мережі, що приводить до голодування пухлинних клітин, а також стимулює викид запальних і імунних медіаторів, підвищуючи рівень лейкоцитів, і вносить тим самим свій вклад до протипухлинного імунітету [12].

Однією з основних умов ефективності ФДТ є вибір ФС, потрібного для знищення

даної пухлини. Створення пухлиноспецифічних ФС є одним з напрямів ФДТ. Нині тестується велика кількість речовин – кандидатів у ФС – як *in vitro*, так і *in vivo*.

Першим ФС, що використовувався для ФДТ в клініці, була водорозчинна суміш з порфіринів – так званий гематопорфіриновий дериват, пізніше очищену версію назвали Фотофрин [13, 14]. Згодом були розроблені і допущені для використання в клініці наступні ФС I покоління – похідні гематопорфірину: Фотогем (Росія), Вертепорфін, Візудин (США) [15]. Проте вони мають недоліки – високу вартість, виражену фототоксичну дію, низький квантовий вихід. Досконалішими з ФС I покоління є похідні 5-амінолевулінової кислоти, попередника протопорфірину IX, із селективним їх накопиченням в пухлинних клітинах і короткочасною шкірною фототоксичністю – Levulan (США), Аласенс (Росія), Metvixia (США) [16–18]. До цього ж ФС I покоління ефективні тільки для поверхневих новоутворень [19].

До ФС II покоління відносяться фталоціаніни: Фотосенс (Росія); бактеріохлорини: Радахлорин (Росія), Фотодитазин (Росія), Фотолон (Білорусь) [20–24]. Ці препарати мають покращені діагностичні і терапевтичні властивості, а саме високу туморотропність і інтенсивне поглинання в довгохвильовій червоній ділянці (662 нм проти 630 нм), високий коефіцієнт контрастності (10–15 проти 1,5–2,0), високий вихід синглетного кисню і низьку фототоксичність [25, 26].

© Л.І. Сімонова-Пушкар, В.З. Гертман, Л.В. Білогурова та ін., 2014

Фотосенсибілізатори III покоління – це модифіковані ФС II покоління з приєднанням їх до носіїв (моноклональні антитіла, біологічні кон'югати) з тропністю до мембранних структур [27–31].

Також важливе значення для ФДТ мають джерела світлового випромінювання. Для ефективною ФДТ необхідно, щоб довжина хвилі джерела світла строго відповідала максимальному піку абсорбції ФС. Для немодифікованих порфіринів піки найбільшої абсорбції майже завжди знаходяться в зоні смуги *Soret* – близько 400 нм [32]. Це блакитне світло (~ 400 нм) має відносно низьку проникність у тканині (проникає не далі за епідерміс шкіри), червоне світло (600–800 нм) проникає більш глибоко. Проте довжини хвиль в інфрачервоній зоні (більше 800 нм) мають дуже малу енергію, щоб ініціювати потрібну фотодинамічну деструкцію пухлини. Тому у ФДТ здебільш використовується червоне світло [33].

Також важливо, щоб джерело світла мало високу потужність випромінювання і було здатне видати велику дозу світла у відносно короткий час. Тому у ФДТ найчастіше використовуються лазери, але зараз вже доведено, що вони не є абсолютно необхідними [34]. Показано, що для ФДТ можуть успішно використовуватися деякі інші джерела світла. Це можуть бути флюоресцентні трубки, лампи з ниткою розжарення, ширококутові червоні лампи високого тиску, імпульсні лазери на фарбах і надяскраві фотодіоди (LED). LED є альтернативою лазерам, недорогі і навіть мають деякі переваги, включаючи портативність, високий рівень випромінювання і відносно вузькі спектральні смуги випускання [17, 33].

Важливим чинником для ФДТ є наявність у пухлині кисню, оскільки O_2 необхідний для фотохімічних реакцій [35, 36]. Наявність зон гіпоксії в пухлині призводить до відносного зниження відповіді на фотодію. Тиск кисню (pO_2) може значно варіювати між ділянками пухлини, він залежить від ступеня її васкуляризації і рівня дифузії кисню (оптимальна оксигенація тканини складає в середньому 5 %). Проте рівень кисню в основному є проблемою для глибоких солідних пухлин, у той же час у поверхневих пухлинах, наприклад шкіри, рівень кисню не лімітований.

Раки шкіри. До теперішнього часу ФДТ найчастіше застосовувалася в онкологічній

практиці для лікування злоякісних пухлин шкіри [5, 37–43]. Ефективність ФДТ у даному разі пов'язана з легкістю застосування, оскільки шкірні пухлини легкодоступні як для ФС, так і для світла.

Проблема лікування раку шкіри стає все більш актуальною, що зумовлено зростанням цієї патології в усьому світі. По темпу приросту рак шкіри займає 5-те місце серед усіх злоякісних новоутворень [44]. Труднощі лікування шкірних раків пов'язані з рецидивуючим характером їх течії, частою локалізацією на відкритих ділянках шкірного покриву, особливо на обличчі, значними косметичними дефектами, недоліками існуючих методів лікування (хірургія, променева і хіміотерапія, кріодеструкція) [45, 46].

Найбільш ефективним є застосування ФДТ при поверхневих пухлинах шкіри невеликого розміру. За допомогою ФДТ лікують як раки, так і передракові захворювання шкіри: різні кератози, хворобу Боуена, базаліоми, плоскоклітинний рак, певні форми меланому, саркому Капоші та ін.

Найагресивнішим раком шкіри є меланома, хоча ця пухлина зустрічається досить рідко (1 випадок на 100 000) [47–49]. Проте у даному випадку застосування ФДТ є важким з ряду причин. Як відомо, меланома є пігментним утворенням, а лазерне випромінювання з довжиною хвилі менше 800 нм погано поглинається пігментами, отже, для руйнування клітин пігментної меланому потрібні джерела випромінювання з довжиною хвилі більше 800 нм. Але, як указувалося, подібне світлове випромінювання має низьку енергію і не викликає необхідного рівня фотоіндукованої деструкції пухлинних клітин. Зараз для лікування меланому за допомогою ФДТ проводиться ряд робіт з підбору ФС, що працюють при опромінюванні в діапазоні 660–680 нм [41, 50, 51]. Проте ФДТ успішно застосовується при дисемінованих формах первинної меланому для знищення метастатичних вогнищ [37, 51–53].

Найпоширенішим раком шкіри є базальноклітинний рак (базаліома, базальноклітинна епітеліома, карциноід шкіри). Згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією пухлин ВООЗ (1996), базаліому відносять до істинного раку, оскільки їй притаманні бурхливе зростання з інфільтрацією та деструкцією підлеглих тканин і схильність до рецидивування,

проте вона вкрай рідко метастазує [54]. Ця пухлина дуже часто локалізується на відкритих ділянках шкіри, особливо на обличчі. Базаліома найбільш чутлива до ФДТ, ефективність її лікування навіть за допомогою ФС I покоління складає 90–100 % [55]. Був проведений ряд досліджень, в яких ефективність лікування базаліоми за допомогою ФДТ порівнювали з ефективністю хірургічного лікування і кріотерапії [56, 57]. Ефективність ФДТ була не нижча, ніж при застосуванні цих методів, при цьому косметичні результати після ФДТ були набагато кращими, що дуже важливо у разі локалізації пухлини на обличчі, шії, вухах тощо.

Іншою шкірною пухлиною, при лікуванні якої часто застосовується ФДТ, є плоскоклітинний рак шкіри (сквамозно-клітинна карцинома, плоскоклітинна епітеліома, спиноцелюлярний рак, епідермоїдний рак) [57, 58]. Згідно з класифікацією ВООЗ, вказане новоутворення визначається як злоякісна інвазивна пухлина з наявністю плоскоклітинного диференціювання (ВООЗ, Женева, 1995). Ця пухлина розвивається на будь-якій ділянці шкіри, але частіше локалізується в ділянці обличчя, кистей рук. На долю плоскоклітинного раку шкіри приходиться до 20 % усіх злоякісних новоутворень шкіри, він характеризується прогресуючою течією з проростанням у підлеглі тканини, частим метастазуванням в регіонарні лімфоколектори (особливо при розташуванні на губах, вушних раковинах, скроневій ділянці при діаметрі пухлини більше 2,0 см і глибокій інвазії) [45]. Для поверхнево-розташованої пухлини застосування ФДТ є ефективним; для інвазивної в даний час ФДТ не рекомендується як перша лінія терапії, кращі результати дає хірургія. Проте ФДТ може значно зменшити розміри великої пухлини, а в деяких клінічних дослідженнях було показано, що неоад'ювантну терапію з аплікаційною ФДТ доцільно використовувати перед хірургічним висіченням для зменшення пухлини, знижуючи таким чином болісність і підвищуючи загальну ефективність лікування [58].

В цілому ФДТ корисна при багатьох немеланомних шкірних раках і передраках, оскільки забезпечує високі темпи загосення і добрі косметичні результати (відсутність рубців і шрамів).

Рак молочної залози. Одним з найбільш поширених у світі раків є рак молочної залози

(РМЗ), це найпоширеніша форма раку у жінок. У всьому світі щорічно реєструють більше мільйона нових випадків РМЗ [44, 59]. Основними методами лікування цієї патології продовжують залишатися хірургічний, променева, хіміо- і гормонотерапія. ФДТ в даному випадку може бути корисним додатковим методом лікування, найчастіше як паліативна терапія. Так, позитивні результати досягаються при використанні ФДТ при неоперабельних формах РМЗ (III–IV стадія) [60, 61]. Застосування ФДТ з паліативною метою при пухлинах, що розпадаються, приводить до зупинки кровотечі, очищення пухлини від некротичних мас, зменшення болю. Все це значно покращує якість життя пацієнток [53, 62].

Особливо корисна ФДТ при лікуванні хворих з метастатичними формами РМЗ. Основними методами лікування метастазів є хірургічний, променева і хіміотерапія. Нерідко ці види лікування метастазів вимагають багатократного повторення курсів, що супроводжується розвитком токсичних реакцій, появою важких ускладнень, розвитком резистентності до хіміо- і променевої терапії, а також коротким терміном ремісії (в середньому 2–3 місяці), зниженням якості життя і позитивного прогнозу [20, 63]. Саме такі пацієнтки потребують лікування альтернативними методами, зокрема ФДТ, що забезпечує як високу протипухлинну ефективність, так і безпеку у випадку супутньої патології.

Особливою проблемою є лікування шкірних метастазів при РМЗ. Шкірні метастази при злоякісних новоутвореннях внутрішніх органів зустрічаються достатньо рідко, проте до метастатичних злоякісних пухлин шкіри найбільший внесок робить саме РМЗ (69 %) [20, 63]. У Росії проведений ряд досліджень з вивчення ефективності ФДТ при лікуванні підшкірних і внутрішньошкірних метастазів з різними ФС. Так, введення ФДТ з препаратом Фотолон в комплексне лікування внутрішньошкірних метастазів у хворих з РМЗ сприяло повній або частковій регресії метастазів і покращувало загальний стан хворих [57]. Також отримані позитивні результати застосування препарату Фотосенс у вигляді повної або часткової регресії метастатичних пухлинних вогнищ [64]. Таким чином, ФДТ доцільно застосовувати в комплексному лікуванні шкірних метастазів при РМЗ.

Рак легені. Рак легені в даний час є дуже поширеною формою злоякісних пухлин і займає одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності і смертності. Радикальна операція – основний метод лікування хворих з пухлинами легенів, але при цьому має місце високий ризик розвитку важких післяопераційних ускладнень з явищами поліорганної недостатності, обумовлених великим обсягом, травматичністю, значною тривалістю операції і анестезіологічного посібника [44, 65, 66]. В цілому, лікування злоякісних новоутворень легенів, особливо рецидивів, не завжди ефективно, оскільки повторні курси лікування викликають резистентність до променевої і хіміотерапії. Тому особливо широко проводяться випробування ефективності нових методів, у тому числі ФДТ. Так, велику кількість робіт присвячено застосуванню ФДТ в комплексному лікуванні недрібноклітинного раку легені з високим клінічним ефектом [67–72].

Для лікування пухлин легенів, дихальних шляхів і інших пухлин в торакальній порожнині використовується системне введення ФС, а світло підводиться через бронхоскоп. Доцільно використовувати ФДТ при ендобронхіальних пухлинах, особливо у випадках ендобронхіального зростання пухлин, з метою реканалізації бронхів і відновлення дихання.

ФДТ може використовуватися в комбінованому лікуванні раку легені в передопераційній підготовці хворих, а також під час операції для зменшення обсягу пухлини і запобігання розповсюдження пухлинних клітин [67–70]. Також ФДТ застосовується при раку легені з паліативною метою для зменшення пухлини і поліпшення загального стану хворих [7, 71, 72].

Злоякісні пухлини голови і шиї в загальній структурі онкологічної захворюваності складають від 2 до 10 %. Основну роль в їх лікуванні грає хірургічний метод і хіміопроменева терапія. Однак при цьому часто спостерігаються локорегіональні рецидиви і променевої реакції, а також застосування цих видів лікування часто загрожує втратою функцій (ковтання, смаку, мови та ін.).

Удосконалення методик лікування злоякісних пухлин голови і шиї, особливо в ділянках, важкодоступних для традиційних методів лікування (пухлини нижньої губи, язика, порожни-

ни рота, глотки, гортані), йде по шляху впровадження ФДТ. Найчастіше пухлини в ділянках голови і шиї представлені карциномою, часто сквамозно-клітинною, але можуть бути і інші пухлини [44].

Добрі результати отримані у двох європейських дослідженнях на ранніх стадіях орального раку (71–80 % позитивних реакцій) [73, 74]. На ранніх стадіях раку гортані (голосові зв'язки) ФДТ з Фотофрином показала 91%-ву ефективність протягом 5 років і 100%-ву ефективність після повторного лікування рецидивів [74].

Застосування ФДТ дає можливість лікування пухлин голови і шиї без втрати або з меншою втратою функцій [75, 76]. В Європі для лікування пухлин голови і шиї використовують системне введення Фотофрину, 5-ALA (Левулан), Фоскану, Фотохлору [77]. У Росії для лікування раку голови і шиї успішно використовують препарати Фотосенс, Фотолон [78–81].

Злоякісні пухлини жіночої статеві сфери. Одним із перших дослідів застосування ФДТ в гінекології було її використання з метою лікування злоякісних поразок шийки матки і вульви [44]. Рак шийки матки по поширеності займає друге місце у світі серед злоякісних пухлин репродуктивних органів у жінок і поступається тільки РМЗ. Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні хворих із злоякісними пухлинами репродуктивної системи, результати радикально розширених операцій не завжди можна вважати цілком задовільними із-за тривалого відновного періоду і різних видів ускладнень, особливо при хірургічному лікуванні раку вульви. Це примушує шукати нові шляхи лікування злоякісних новоутворень жіночої статеві сфери. З цією метою розробляється і вже розроблено ряд режимів ФДТ для лікування раків і передракових станів цієї локалізації, при яких можливі регресія або повний некроз злоякісних новоутворень [82–84]. ФДТ активно застосовують при передракових станах, які розвиваються в ділянці шийки матки, піхви, промежини [85, 86]. Кожна з дисплазій в цій ділянці вважається попередником інвазивної карциноми і вимагає адекватного лікування для запобігання її прогресування до ракової пухлини. При цьому бажано, щоб лікування було таким, що не травмує, без утворення рубців, фіброзу і інших небажаних наслідків. ФДТ в даному випадку

є хорошою альтернативою хірургічним методам. Добрі результати лікування цервікальної інтраепітеліальної дисплазії отримані в клініках США при ФДТ з ФС Фотолоном – 92 % повного одужання [87]. При вагінальній дисплазії з успіхом використовували препарати Фоскан або Левулан [33, 87, 88].

Позитивні результати були отримані в одному цікавому дослідженні, в якому 25 жінок з високим ступенем папіломатозно-вірусної інфекції, що асоціюється з дисплазією піхви, отримували лікування із зовнішнім застосуванням препарату Imiquimod (іммуномодуляторний агент) протягом 8 тижнів з подальшим застосуванням ФДТ з ФС Метвікс (зовнішньо) і червоним світлом. Можна відзначити, що альтернативою для ФДТ у цій когорті з прогресуючою дисплазією була хірургічна абляція, досить травматична і що тривало заживає [89].

ФДТ з препаратом Фотодитазин використовували для лікування пацієнок з фоновими і передраковими гінекологічними захворюваннями, зокрема гіперплазією ендометрія, захворюваннями шийки матки, дистрофічними захворюваннями вульви [83]. Було показано високу лікувальну ефективність ФДТ з мінімальною кількістю ускладнень і побічних ефектів. Цікаво відзначити, що у пацієнок з асоційованою вірусною папіломатозною інфекцією ФДТ надавала також виражений антивірусний ефект – після лікування у жодної пацієнтки не був виявлений вірус папіломи [83].

Показана також ефективність ФДТ при лікуванні плоскоклітинного раку вульви. Зроблено висновок, що при лікуванні раку вульви за допомогою ФДТ можна добитися повного некрозу пухлини з добрим косметичним і функціональним ефектом [84].

Злоякісні пухлини шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Серед пухлин ШКТ найбільш розповлуджений рак шлунка. Він займає одне з провідних місць в загальній структурі онкологічної захворюваності і друге місце серед пухлин ШКТ [44]. Останнім часом активно ведуться розробки нових методів лікування раку шлунка, одним з яких є ендоскопічна внутрішньопросвітня ФДТ [90–93]. Застосування ФДТ за умови раннього раку шлунка у функціонально неоперабельних хворих приводило у 89 % випадків до повної регресії пухлини [90].

У зарубіжній літературі з 1998 по 2000 р. були опубліковані результати шести клінічних досліджень ефективності ФДТ при лікуванні раку шлунка [94]. За даними авторів [90], повна регресія пухлин шлунка досягалася в 67–100 % випадків і залежала від розміру і ступеня інвазії первинної пухлини.

ФДТ застосовували при раку і передраку стравоходу. Так, дисплазія стравоходу (стравохід Баррета) часто прогресує в інвазивну аденокарциному. В деяких дослідженнях як альтернативу езофагоектомії використовували Аласенс з ендоскопічним введенням світловоду [95]. У клініках США проведено 11 рандомізованих досліджень з лікування раку і передраку стравоходу, де показана ефективність ФДТ для зниження прогресування пухлини [96]. Прогресуючі езофагальні раки лікують за допомогою ФДТ, але в основному це паліативні методи (зменшення маси пухлини), а не метод первинного лікування.

Опубліковані також дослідження ефективності ФДТ при лікуванні **злоякісних пухлин жовчного тракту і підшлункової залози** (карцинома жовчного міхура і жовчних проток). Ці раки мають дуже низький рівень виживання, і хворі зазвичай гинуть від неусувної жовчної обструкції. Для пацієнтів з неоперабельними пухлинами, які викликають обструкцію, в жовчну дренажну систему поміщають стент.

У Великобританії і США в двох рандомізованих і чотирьох довготривалих проспективних дослідженнях, у яких 170 хворих з холангіокарциномою лікували методом ФДТ з Фотофрином і стентуванням, паліативне лікування з ФДТ приводило до підвищення виживаності, поліпшення жовчного дренажу і підвищення якості життя у порівнянні з одним стентуванням [97, 98].

Хворим з операбельними пухлинами жовчного тракту також застосовували неoad'ювантну ФДТ для зменшення пухлини. Ця методика значно підвищувала якість проведення хірургічної операції [99].

Іншим високолетальним захворюванням є рак підшлункової залози з середньою виживаністю 6–10 місяців (3–6 місяців, якщо захворювання метастатичне). Під час обстеження більшість хворих вже мали прогресуюче захворювання і неоперабельні пухлини. ФДТ є мінімально інвазивною процедурою для

зменшення пухлини, і вона проводиться з трансабдомінальними світловими волокнами (вводяться черезшкірно через тонкі голки прямо у підшлункову залозу під контролем зображення КТ або МРТ) [33, 100, 1001].

Рак прямої кишки (або колоректальний рак). Проблема лікування раку прямої кишки продовжує залишатися в центрі уваги вітчизняних і зарубіжних онкологів, хірургів, колопроктологів. Багато в чому це обумовлено значним зростанням раку прямої кишки практично в усіх розвинених країнах [44]. У зв'язку з цим застосування ФДТ в лікуванні раку прямої кишки дозволяє уникнути або значно знизити частоту місцевих рецидивів, метастазування, уrogenітальних ускладнень з поліпшенням функціональних результатів лікування. Поки що проведені одиничні дослідження можливості застосування ФДТ при раку прямої кишки. Застосування ФДТ в комплексному лікуванні раку прямої кишки з препаратом Радахлорин значно подовжувало безрецидивний період [102]. ФДТ була успішно проведена трьом пацієнтам з аденокарциномою прямої кишки, у яких протягом двох років не було локальних рецидивів і генералізації процесу [103].

Дослідження із застосування ФДТ при лікуванні колоректального раку поки що нечисленні. У разі циркулярних пухлин кишечника застосування ФДТ обмежується високим ризиком рубцевого стенозу і перфорації стінки кишки [103, 104]. Опубліковано повідомлення про задовільні результати інтраопераційної ФДТ у 17 хворих з колоректальним раком [105].

Проводяться окремі спроби застосування ФДТ при лікуванні злоякісних пухлин самої різної локалізації. Так, дуже складною проблемою є лікування пухлин головного мозку. Застосування ФДТ для їх лікування відкриває великі перспективи в нейроонкології, оскільки ФДТ, окрім лікування, дозволяє в режимі флюоресценції визначати межі пухлини при оперативних втручаннях на головному мозку. Перші спроби застосування ФДТ в лікуванні гліом різного ступеня злоякісності продемонстрували позитивні клінічні результати: збільшення безрецидивного періоду і поліпшення якості життя хворих [106–109].

Проводяться також дослідження можливостей використання ФДТ при лікуванні раку простати. У цих дослідженнях використовують-

ся ФС Фоскан, Тукад (Tookad) і Лютекс (Lutex), які вводяться внутрішньовенно, а світло подається через оптичні волокна, які вводять в залозу через трансректальний ультразвуковий провідник [110, 111]. Вважається, що у цьому випадку ФДТ може стати хорошою, мінімально інвазивною лікувальною альтернативою іншим методам – хірургічному, кріотерапії, високоінтенсивному ультразвуку та ін.).

Отже, метод ФДТ продемонстрував ефективність при лікуванні багатьох злоякісних новоутворень. Основними напрямками застосування ФДТ в даний час є наступні.

На початкових стадіях раку ФДТ за радикальною програмою застосовується для повного знищення пухлини і лікування хворого, що най-більш можливо при раках шкіри і деяких інших локалізаціях (легені, стравохід, геніталії). На пізніх стадіях раку метод ФДТ корисний для паліативного лікування, зокрема для реканалізації порожнистих органів (трахея, бронхи, стравохід і т. п.) і усунення в них пухлинної обструкції. Також з успіхом використовують ФДТ в комбінованому і комплексному лікуванні різних пухлин, особливо рецидивуючих і тих, що дають внутрішньошкірні метастази, наприклад, меланома і рак молочної залози. ФДТ все частіше використовують як метод неoad'ювантної терапії для зменшення об'єму резекції пухлини, а в неоперабельних випадках – з циторедуктивною метою. З тією ж метою, а також для флюоресцентної діагностики може бути використана ФДТ в інтраопераційній практиці.

Таким чином, основними перевагами ФДТ є можливість проводити одночасно лікування і діагностику, селективна дія тільки на клітини пухлини, можливість багатократного повторення лікувальних процедур, можливість лікування важкодоступних новоутворень, можливість лікування хворих з серйозною супутньою патологією, добрі косметичні результати, відсутність тяжких системних ускладнень, добрий економічний ефект – лікування можна проводити амбулаторно.

Достоїнствами ФДТ саме в онкології є виборча дія на пухлину з мінімальною абластичністю на навколишні тканини і практично повна абластичність рани при хірургічному втручанні.

Протипоказань для проведення ФДТ небагато, і це в основному ті ж протипоказання,

що і для інших протипухлинних методів лікування: важкий стан хворого – гостра серцево-судинна і дихальна недостатність, декомпенсація функцій печінки і нирок, деякі аутоімунні захворювання. Основною побічною дією ФДТ є підвищена шкірна фоточутливість, проте останнім часом створюють-

ся нові покоління ФС, що мінімізують подібні ефекти.

В цілому, сфера застосування ФДТ в медицині все більше розширюється, і в майбутньому слід чекати все більшого розповсюдження ФДТ як в онкологічній клініці, так і в інших галузях медицини.

Література

1. Куценюк В.В. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей / В.В. Куценюк, Н.Ф. Гамалея // Онкология. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 69–72.
2. Залесский В.Н. Фотодинамическая терапия. К 100-летию открытия (этапы развития и изучения механизмов действия) / В.Н. Залесский, С.А. Возианов, О.Б. Дынник // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 808–823.
3. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии / Е.Ф. Странадко // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 4–8.
4. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы / А.Ф. Гейниц, А.Е. Сорокатый, Д.М. Ягудаев [и др.] // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 42–46.
5. Голдман М.П. Фотодинамическая терапия / под ред. М.П. Голдмана. – М. : Рид Элсивер, 2010. – 181 с.
6. Странадко Е.Ф. Развитие фотодинамической терапии в России [Электронный ресурс] / Е.Ф. Странадко. – Режим доступа : <http://www.eaad2012.ru/tezis/show/161>
7. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии / М.Л. Гельфонд // Практич. онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 204–210.
8. Spikes J.D. Photosensitization / J.D. Spikes // Ed. K.S. Smith. – New York – London : Plenum Press, 1989. – P. 79–110.
9. Imaging and photodynamic therapy: mechanisms, monitoring, and optimization / J.P. Celli, B.Q. Spring, I. Rizvi [et al.] // Chem. Rev. – 2010. – Vol. 110. – P. 2795–2838.
10. Ortel B. Advances in photodynamic therapy. A review / B. Ortel, P. Calzavara-Pinton // G. Ital. Dermatol. Venerol. – 2010. – Vol. 145. – P. 461–475.
11. Kessel D. Death pathways associated with photodynamic therapy / D. Kessel // Med. Laser. Appl. – 2006. – Vol. 21. – P. 219–224.
12. Photodynamic therapy for enhancing antitumor immunity / K. Pizova, K. Tomankova, A. Daskova [et al.] // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub. – 2012. – Vol. 56, № 2. – P. 93–102.
13. Moan J. An outline of the history of PDT / J. Moan, Q. Peng / Ed. T. Patrice. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, 2003. – P. 3–15.
14. Dolmans D.E. Photodynamic therapy for cancer / D.E. Dolmans, D. Fukumura, R.K. Jain // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – Vol. 3. – P. 380–387.
15. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation treatment of lung cancer / Y. Hayata, H. Kato, C. Konaka [et al.] // Chest. – 1982. – Vol. 81. – P. 269–277.
16. Agostinis P. Photodynamic therapy of cancer: an update / P. Agostinis, K. Berg, K.A. Cengel // Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61. – P. 250–281.
17. Juzeniene A. Effectiveness of different light sources for 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy / A. Juzeniene, P. Juzenas, L.W. Ma // Lasers. Med. Sci. – 2004. – Vol. 19. – P. 139–149.
18. Филоненко Е.В. Методологические аспекты флюоресцентной диагностики злокачественных опухолей с препаратом Аласенс / Е.В. Филоненко, А.Б. Гришаева // Рос. онкол. журн. – 2011. – № 5. – С. 30–33.
19. De Rosa F.S. Photodynamic therapy of skin cancers: sensitizers, clinical studies and future directives / F.S. De Rosa, M.V. Bentley // Pharm. Res. – 2000. – Vol. 17. – P. 1447–1455.

20. Фотодинамическая терапия с фотосенсом и лазерная гипертермия с низкотемпературной протекцией здоровых тканей при лечении больных с внутрикожными метастазами рака молочной железы / Е.В. Филоненко, А.Н. Окушко, Д.Г. Сухин [и др.] // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 16–19.
21. *Сорокатый А.А.* Фотодинамическая терапия гнойных ран комплексом фотодитазин – амфифильный полимер: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / А.А. Сорокатый. – М., 2011. – 24 с.
22. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика с фотосенсибилизатором радахлорин у больных раком кожи / А.В. Решетников, Е.Г. Вакуловская, И.Д. Залевский [и др.] // Рос. биотерапевт. журн. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 77–82.
23. Внутриклеточные мишени фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором ФОТОЛОН / С.В. Глушен, С.В. Шляхтин, Ю.П. Истомин [и др.] // Труды БГУ. Серия Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем. – 2010. – Т. 5, ч. 1. – С. 255–267.
24. Фотолон – новое средство для фотодинамической терапии. Обзор результатов фармацевтических, фармакологических и клинических исследований / Т.В. Трухачева, С.В. Шляхтин, Г.А. Исаков, Ю.П. Истомин. – Минск : РУП «Белмедпрепараты», 2009. – 65 с.
25. *Решетников А.В.* Фотосенсибилизаторы в современной клинической практике (обзор) / А.В. Решетников // Лазерные технологии в оториноларингологии: Матер. научн.-практ. конф. оториноларингологов Центрального федерального округа РФ, 26–28 сентября 2007 г., г. Тула. – Тула, 2007. – С. 29–31.
26. *Рябов М.В.* Фотосенсибилизаторы, применяемые при ФДТ [Электронный ресурс] / М.В. Рябов. – Режим доступа : <http://lasermedicine.narod.ru/pdt/Supply/sensitizers.html>
27. *Меерович И.Г.* Применение липосом в фотохимиотерапии: 1. Липосомы в ФДТ / И.Г. Меерович, Н.А. Оборотова // Рос. биотерапевт. журн. – 2003. – № 4. – С. 3–8.
28. *Меерович И.Г.* Применение липосом в фотохимиотерапии: 2. Липосомальные формы для создания фотоактивируемых липосомальных препаратов в фотобиологических исследованиях / И.Г. Меерович, Н.А. Оборотова // Рос. биотерапевт. журн. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 6–12.
29. *Меерович И.Г.* Новые фотосенсибилизаторы ближнего инфракрасного диапазона на основе производных бактериохлорина Р. Предварительные результаты и изучение *in vivo* / И.Г. Меерович, М.А. Грин, Г.А. Меерович // Рос. биотерапевт. журн. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 98–104.
30. Липосомальная лекарственная форма борхлорина / М.В. Дмитриева, Н.А. Оборотова, О.Л. Орлова [и др.] // Рос. биотерапевт. журн. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 31–36.
31. *Josefsen L.B.* Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer? / L.B. Josefsen, R.W. Boyle // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 154. – P. 1–3.
32. *Juzeniene A.* Biophysical aspects of photodynamic therapy / A. Juzeniene, K.P. Nielsen, J. Moan // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2006. – Vol. 25. – P. 7–28.
33. Biomodulatory approaches to photodynamic therapy for solid tumors / S. Anand, B.J. Ortel, S.P. Pereira [et al.] // Cancer Lett. – 2012. – Vol. 326, № 1. – P. 8–16.
34. *Pogue B.W.* Fluorescent molecular imaging and dosimetry tools in photodynamic therapy / B.W. Pogue, K.S. Samkoe, S.L. Gibbs-Strauss // Methods. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 635. – P. 207–222.
35. Effect of tumor host microenvironment on photodynamic therapy in a rat prostate tumor model / B. Chen, B.W. Pogue, X. Zhou [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11. – P. 720–727.
36. Oxygen consumption and diffusion effects in photodynamic therapy / T.H. Foster, R.S. Murant, R.G. Bryant [et al.] // Radiat. Res. – 1991. – Vol. 126. – P. 296–303.
37. *Странадко Е.Ф.* Двадцатилетний опыт фотодинамической терапии рака кожи // Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 19–25.
38. *Решетников А.В.* Основные результаты доклинического изучения нового фотосенсибилизатора – «Радахлорин» / А.В. Решетников, И.Д. Залевский, А.В. Армичев // Актуальные аспекты лазерной медицины: матер. научн.-практ. конф. российских ученых, 3–5 октября 2002 г., Москва–Калуга. – М., 2002. – С. 355–357.
39. *Странадко Е.Ф.* Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей / Е.Ф. Странадко // Квантово-биологическая теория / Е.Ф. Странадко, В.В. Бойко, А.М. Коробов и др.; под общей ред. В.В. Бойко и М.О. Красноголовца. – Харьков : Факт, 2003. – С. 712–739.

40. *Миронов А.Ф.* Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей / А.Ф. Миронов // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
41. *Попов П.Б.* Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований кожи [Электронный ресурс] / П.Б. Попов. – Режим доступа : <http://www.laserterapy.ru/fotodinamicheskaya-terapiya-zlokachestvennykh-novoobrazovaniy-kozhi>
42. *Капинус В.Н.* Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований кожи головы и шеи / В.Н. Капинус, М.А. Каплан // Сибирск. онкол. журнал. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 76–77.
43. Применение аппликационной формы фотодитазина при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи и кератом / В.Н. Волгин, Т.В. Соколова, М.В. Садовская [и др.] // Рос. биотерапевт. журн. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 13.
44. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М. : МНИОИ им. Герцена, 2012. – 260 с.
45. Ганцев Ш.Х. Плоскоклеточный рак кожи / Ш.Х. Ганцев, А.С. Юсупов // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 80–91.
46. Дубенский В.В. Некоторые аспекты патогенеза новообразований кожи и их комплексное лечение / В.В. Дубенский, А.А. Гарманов, Н.Н. Слюсарь // Рос. журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 4. – С. 4–7.
47. *Блинов Н.Н.* Меланома кожи. Факторы риска и прогноз. Диагностика (обзор журнальных статей) / Н.Н. Блинов // Onconews. – 2004. – № 4. – С. 2–4.
48. *Algazi A.P.* Daud treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects / A.P. Algazi, C.W. Soon, I. Adil // Cancer Manag. Res. – 2010. – Vol. 2. – P. 197–211.
49. *Барчук А.С.* Хирургическое лечение меланом. Практическая онкология: избр. лекции / под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. – СПб.: Центр Томм, 2004. – 784 с.
50. *Гафтон Г.И.* Фотодинамическая терапия в хирургическом лечении больных меланомой кожи / Г.И. Гафтон, Ю.В. Семилетова, В.В. Анисимов // Сибирск. онкол. журнал. – 2013. – Т. 58, № 4. – С. 23–27.
51. Фотодинамическая терапия диссеминированной меланомы с фотосенсибилизатором «Фотолон» / М.А. Каплан, Г.Т. Кудрявцева, В.Н. Капинус [и др.] // Сибирск. онкол. журнал. – 2011. – Т. 43, № 1. – С. 56–60.
52. *Странадко Е.Ф.* Фотодинамическая терапия первичной меланомы кожи и внутрикожных метастазов / Е.Ф. Странадко // Применение лазеров в медицине и биологии: матер. XXXV Междунар. научн.-практ. конф. 25–28 мая 2011 г., г. Харьков. – Харьков, 2011. – С. 122–124.
53. *Пурцхванидзе В.А.* Опыт применения фотодинамической терапии обширных и рецидивных злокачественных поражений кожи и внутрикожных метастазов / В.А. Пурцхванидзе, С.Г. Кузьмин, О.И. Залевская // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – № 1. – С. 49.
54. *Молочков В.А.* К вопросу о метастазировании базально-клеточного и метатипического рака кожи / В.А. Молочков, Е.С. Снарская // Рос. журнал. кожных и венерических болезней. – 2009. – № 1. – С. 9–12.
55. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma / M.C. Tampa, T. Poteca, G. Paunea-Paunica [et al.] // J. Medicine and Life. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 50–54.
56. *Волгин В.Н.* Изучение фармакинетики фотодитазина при базально-клеточном раке кожи / В.Н. Волгин, Е.Ф. Странадко // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 33–37.
57. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы / М.А. Каплан, В.Н. Капинус, В.В. Попучиев [и др.] // Радиация и риск. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115–123.
58. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон плоскоклеточного рака кожи / В.Н. Капинус, М.А. Каплан, И.С. Спиченкова [и др.] // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 31–35.
59. *Летягин В.П.* Стратегия лечения больных раком молочной железы / В.П. Летягин // Маммология. – 2006. – № 1. – С. 86–87.
60. Płonka J. Photodynamic therapy in the treatment of breast cancer / J. Płonka, M. Latocha // Pol. Merkur. Lekarski. – 2012. – Vol. 195, № 33. – P. 173–175.

61. Интраоперационная флюоресцентная диагностика с Аласенсом у больных раком молочной железы в оценке состояния локорегионарных лимфоузлов / В.И. Полсачев, Д.А. Кочанов, Е.К. Словоходов, М.А. Карлова // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 47–49.
62. Булынский Д.Н. Современные технологии диагностики и лечения рака молочной железы: Учеб. пособие / Д.Н. Булынский, Ю.С. Васильев / под ред. проф. С.В. Яйцева. – Челябинск : Челябинская гос. мед. акад., 2009. – 84 с.
63. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами молочной железы / Е.В. Филоненко, А.Н. Окушко, Д.Г. Сухин [и др.] // Онкология. – 2012. – № 3. – С. 52–56.
64. Гейниц А.В. Опыт применения фотодинамической терапии для лечения злокачественных новообразований [Электронный ресурс] / А.В. Гейниц, Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов. – Режим доступа : <http://www.veta-grand.narod.ru/publ/publ005.html>.
65. Рак легкого / под ред. П. Лоригана. – М. : Рид Элсивер, 2009. – 195 с.
66. Трахтенберг А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – М. : ГЭОТАР Медицина, 2000. – 600 с.
67. Комбинированное лечение рака легкого III стадии с применением пред- и интраоперационной фотодинамической терапии / А.Л. Акопов, А.А. Русанов, В.П. Молодцова [и др.] // Матер. научн.-практ. конф. «Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика», 20–21 мая 2011 г., г. Санкт-Петербург. – СПб.–М.–Краснодар, 2011. – С. 69–78.
68. Аминодов С.А. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легких: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.12 / С.А. Аминодов; ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова». – СПб., 2011. – 45 с.
69. Аминодов С.А. Новые направления фотодинамической терапии при немелкоклеточном раке легкого / С.А. Аминодов, М.Л. Гельфонд // Матер. научн.-практ. конф. «Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика», 20–21 мая 2011 г., г. Санкт-Петербург. – СПб.–М.–Краснодар, 2011. – С. 78–97.
70. Friedberg J.S. Photodynamic therapy for malignant pleural mesothelioma: the future of treatment? / J.S. Friedberg // Expert. Rev. Respir. Med. – 2011. – Vol. 5. – P. 49–63.
71. Непосредственные результаты фотодинамической терапии центрального рака легкого [Электронный ресурс] / Ю.А. Рагулин, М.А. Каплан, В.Н. Медведев [и др.] – Режим доступа : http://www.kubansurg.narod.ru/news/otchet/thorax_2.htm
72. Рагулин Ю.А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда в комбинированном лечении рака легкого: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19, 14.00.14 / Ю.А. Рагулин; ГУ «Мед. радиол. научн. центр РАМН». – Обнинск, 2007. – 21 с.
73. Prospective evaluation of 110 patients following ultrasound-guided photodynamic therapy for deep seated pathologies / W. Jerjes, T. Upile, C. Alexander Mosse [et al.] // Photodiagnosis. Photodyn. Ther. – 2011. – Vol. 8. – P. 297–306.
74. Biel M.A. Photodynamic therapy of head and neck cancers / M.A. Biel // Methods. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 635. – P. 281–293.
75. mTHPC-mediated photodynamic therapy for early oral squamous cell carcinoma / C. Hopper, A. Kubler, H. Lewis [et al.] // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 111. – P. 138–146.
76. Photodynamic therapy of early stage oral cavity and oropharynx neoplasms: an outcome analysis of 170 patients / B. Karakullukcu, K. van Oudenaarde, M.P. Copper [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2011. – Vol. 268. – P. 281–288.
77. Biel M.A. Photodynamic therapy treatment of early oral and laryngeal cancers / M.A. Biel // Photochem. Photobiol. – 2007. – Vol. 83. – P. 1063–1068.
78. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей языка / Н.А. Маркичев, А.В. Гейниц, В.И. Елисеенко [и др.] // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 13–17.
79. Фотодинамическая терапия у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротоглотки и нижней губы / Е.Г. Вакуловская А.А. Стратоникова, Т.Д. Таболинская [и др.] // Сибирск. онкол. журн. – 2005. – Т. 14, № 2. – С. 13–17.
80. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия при раке слизистой оболочки полости рта, языка и нижней губы: Метод. рекомендации / Е.Ф. Странадко, Н.А. Маркичев, М.В. Рябов. – М., 2002. – 32 с.

81. *Полькин В.В.* Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором Фотолон в самостоятельном и комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13; 14.01.12 // В.В. Полькин; ГУ «Мед. радиол. научн. центр». – Обнинск, 2012. – 19 с.
82. Фотодинамическая терапия больных раком вульвы и шейки матки / В.П. Филинов, А.М. Сдвижков, Ю.С. Романенко [и др.] // Рос. биотерапевт. журн. – 2007. – № 1. – С. 26.
83. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении гинекологических заболеваний / О.В. Макаров, О.З. Хашукова, О.Б. Отдельнова [и др.] // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 40–45.
84. *Полсачев В.И.* Фотодинамическая терапия рака вульвы / В.И. Полсачев, Е.К. Словоходов, Р.В. Басанов // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 45–47.
85. *Soergel P.* Photodynamic therapy for intraepithelial neoplasia of the lower genital tract / P. Soergel, P. Hillemanns // Photodiagnosis. Photodyn. Ther. – 2010. – Vol. 7. – P. 10–14.
86. *Soergel P.* Effects of photodynamic therapy using topical applied hexylaminolevulinate and methylaminolevulinate upon the integrity of cervical epithelium / P. Soergel, R. Loehr-Schulz, M. Hillemanns // Lasers. Surg. Med. – 2010. – Vol. 42. – P. 624–630.
87. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon / Y.P. Istomin, T.P. Lapzevich, V.N. Chalau [et al.] // Photodiagnosis. Photodyn. Ther. – 2010. – Vol. 7. – P. 144–151.
88. Photodynamic therapy using meta-tetrahydroxyphenylchlorin (Foscan) for the treatment of vulval intraepithelial neoplasia / S.M. Campbell, D.J. Gould, L. Salter [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 151. – P. 1076–1080.
89. Clinical and immunologic results of a phase II trial of sequential imiquimod and photodynamic therapy for vulval intraepithelial neoplasia / U. Winters, S. Daayana, J.T. Lear [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 5292–5299.
90. *Соколов Д.В.* Наблюдение успешной фотодинамической терапии при раннем раке желудка / Д.В. Соколов, И.В. Бульчева, В.А. Праведников [и др.] // Онкология. – 2013. – № 1. – С. 54–55.
91. Интраоперационная фотодинамическая терапия в хирургическом лечении рака желудка (обзор литературы) / Е.В. Филоненко, Л.А. Вашакмадзе, Н.В. Кириллов [и др.] // Сибирск. онкол. журн. – 2012. – Т. 50, № 2. – С. 84–89.
92. Эндоскопическая фотодинамическая терапия при раннем раке пищевода и желудка: клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена / В.В. Соколов, Е.В. Филоненко, В.И. Чиссов [и др.] // Хирург. – 2008. – № 6. – С. 40–45.
93. *Shishkova N.* Photodynamic therapy in gastroenterology / N. Shishkova, O. Kuznetsova, T. Berezov // J. Gastrointest. Cancer. – 2013. – Vol. 44, № 3. – P. 251–259.
94. Photodynamic therapy of cancer: an update / P. Agostinis, K. Berg, K.A. Cengel [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61, № 4. – P. 250–281.
95. Endoscopic treatments for Barrett's esophagus: a systematic review of safety and effectiveness compared to esophagectomy / D. Menon, T. Stafinski, H. Wu [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2010. – Vol. 10. – P. 111.
96. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia / B.F. Overholt, K.K. Wang, J.S. Burdick [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2007. – Vol. 66. – P. 460–468.
97. Photostent-02; Porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas and other biliary tract tumours: A Multicentre, Randomised Phase III Trial / S.P. Pereira, S.K. Hughes, M. Roughton [et al.] // Annals. Oncol. – 2010. – Vol. 21. – P. 250–256.
98. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses / C.L. Leggett, E.C. Gorospe, M.H. Murad [et al.] // Photodiagnosis. Photodyn. Ther. – 2012. – Vol. 3, № 9. – P. 189–195.
99. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study / M. Wiedmann, K. Caca, F. Berr [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 2783–2790.
100. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas / S.G. Bown, A.Z. Rogowska, D.E. Whitelaw [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 549–557.

101. Photodynamic therapy of pancreatic cancer and elastic scattering spectroscopy of the duodenal mucosa for the detection of pancreaticobiliary malignancy. *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XX* / M.T. Huggett, R.N.B. Baddeley, M.S. Sandanayake [et al.] // Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers. – 2011. – Vol. 71. – P. 8860–8869.

102. Многофункциональная лазерная медицинская установка «Кулон-Мед» для научной и практической медицины / В.И. Чиссов, В.В. Соколов, Р.И. Якубовская [и др.] // *Лазерная медицина*. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 40–47.

103. Сушков О.И. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкопроктологии (обзор литературы) / О.И. Сушков // *Колопроктология*. – 2008. – Т. 26, № 4. – С. 42–52.

104. Clinical aspects of photodynamic therapy / H. Barr, C. Kendall, J. Reyes-Goddard [et al.] // *Sci. Prog.* – 2002. – Vol. 85, № 2. – P. 131–150.

105. A multicenter phase I safety study of intratumoral photoactivation of talaporfm sodium in patients with refractory solid tumors / R.A. Lustig, T.J. Vogl, D. Fromm [et al.] // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98. – P. 1767–1771.

106. Eljamel S. Photodynamic applications in brain tumors: a comprehensive review of the literature / S. Eljamel // *Photodiagnosis. Photodyn. Ther.* – 2010. – Vol. 7. – P. 76–85.

107. Интраоперационная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга / В.И. Чиссов, Е.В. Филоненко, И.В. Решетов [и др.] // *Рос. онкол. журн.* – 2011. – № 2. – С. 4–7.

108. Первый опыт применения фотодинамической терапии злокачественных опухолей головного мозга / И.А. Медяник, Н.Н. Карякин, А.В. Дыдыкин [и др.] // *Лазерная медицина*. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 49–53.

109. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: a complementary approach to conventional therapies / D. Bechet, S.R. Mordon, F. Guillemin [et al.] // *Cancer. Treat. Rev.* – 2014. – Vol. 40, № 2. – P. 229–241.

110. A mechanism-based combination therapy reduces local tumor growth and metastasis in an orthotopic model of prostate cancer / B. Kosharskiy, N. Solban, S.K. Chang [et al.] // *Cancer. Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 10953–10958.

111. Differentiation enhances aminolevulinic acid-dependent photodynamic treatment of LNCaP prostate cancer cells / B. Ortel, D. Sharlin, D. O'Donnell [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 87. – P. 1321–1327.

Л.И. Симонова-Пушкар, В.З. Гертман, Л.В. Білогурова, А.Т. Гони Симеха

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ)

Проанализировано современное состояние фотодинамической терапии (ФДТ) в онкологии. Приведены результаты, достигнутые с помощью ФДТ при лечении злокачественных опухолей различной этиологии, определено ее место в комплексном противоопухолевом лечении при различных локализациях опухолей. Освещены актуальные проблемы усовершенствования данного метода на современном этапе, требования к созданию новых фотосенсибилизаторов.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизаторы, онкология, злокачественные опухоли.

L.I. Simonova-Pushkar, V.Z. Gertman, L.V. Bilogurova, A.T. Gony Simecha

USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY (MODERN POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES)

The current state of photodynamic therapy (PDT) in oncology. The results achieved with the help of PDT in the treatment of malignant tumors of various etiologies, to define its place in the complex antitumor treatment for different tumor localization. Highlight topical issues of improvement of this method at the present stage, the requirements for the creation of new photosensitizers.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizers, oncology, malignant tumors.

Поступила 28.08.14

УДК 575.244.46

*Н.Г. Стрижельчик, Л.В. Яковлева**Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Національний фармацевтичний університет***ОЦІНКА МУТАГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОГО
ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ПРИ ДІЇ НА ЩУРЯТ РІЗНОГО ВІКУ**

Досліджені потенційні мутагенні властивості лікарського препарату Ацетазоламід шляхом оцінки доміантних летальних мутацій у зародкових клітинах ссавців. Дослідження проведено на щурятах різного віку (3 та 6 тижнів). Встановлено, що вплив препарату на рівень адаптивних властивостей та мутагенезу в статевих клітинах залежить як від віку тварин, так і від дози препарату. Ацетазоламід при введенні статевонезрілим щурятам у дозі 10 мг/кг практично не знижує плодючості тварин і не індукує достовірного підвищення частоти доміантних летальних мутацій. Проте у дозі 100 мг/кг препарат здатний чинити негативний вплив на генетичний апарат статевих клітин ссавців – знижувати відсоток фертильності та індукувати статистично значуще підвищення частоти летальних мутацій у зародкових клітинах.

Ключові слова: ацетазоламід, статеві клітини, фертильність, плодючість, живі та мертві ембріони, мутагенність.

Ураження геному людини призводить до появи різноманітної патології. Причому на різних етапах онтогенезу внесок різних ушкоджень у розвиток патологічних процесів може змінюватися. Проблема генетичних наслідків хімічного мутагенезу має багато аспектів, одним з яких є лікарський мутагенез. Бурхливий розвиток фармакології та фармацевтичної промисловості призводить до того, що практично кожна людина стає об'єктом впливу лікарських препаратів. Основними вимогами до лікарських препаратів є їх ефективність і безпечність [1, 2]. Проте велика кількість досліджень на різних біологічних об'єктах показала наявність мутагенної й канцерогенної активності у багатьох із них [3–5].

У зв'язку з цим гостро постає проблема запобігання негативного впливу мутагенів різної природи на геном статевих клітин людини. Профілактика індукованого мутагенезу базується на широкому генетичному скринінгу. Реальна небезпека віддалених патогенетичних наслідків індукованого мутагенезу потребує проведення досліджень, спрямованих, з одного боку, на виявлення та усунення мутагенів з оточуючого середовища, з іншого – на пошук засобів захисту людини від мутагенних впливів [3].

Метою дослідження було вивчення мутагенних властивостей нового лікарського препарату Ацетазоламід при внутрішньошлунковому введенні статевонезрілим щурятам.

Матеріал і методи. Дослідження мутагенних властивостей нового лікарського препарату Ацетазоламід проведено на білих нелінійних щурятах-самцях віком 3 та 6 тижнів. Використано метод обліку доміантних летальних мутацій у зародкових клітинах ссавців, який дозволяє виявити вплив препарату на генетичні структури статевих клітин [4–5]. Ацетазоламід (суспензію) вводили внутрішньошлунково самцям щурят з інтервалом 24 год, протягом 56 діб, що відповідає періоду сперматогенезу у щурів. В кожному варіанті дослідів використовували не менше ніж 15 самців і 45 самок. Використовувалися дві дози: 10 мг/кг (умовно-терапевтична доза) та 100 мг/кг (умовно-терапевтична доза, збільшена у 10 разів).

Після закінчення введення препарату самці знаходились у стандартних умовах віварію до досягнення статевої зрілості. У віці 4 місяці (статева зрілість) до самців підсаджували віргінних інтактних самок у співвідношенні 1 : 3. Відсаджених від самців самок аналізували на 19-й – 20-й день вагітності. Тва-

рин знеживлювали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом і проводили облік стандартних показників: кількості самок, кількості вагітних самок, відсотка фертильності, кількості місць імплантації, кількості живих та мертвих ембріонів на одну вагітну самку, відсотка постімплантаційних втрат. Основним показником рівня доміантних летальних мутацій є частота постімплантаційних втрат [4, 5]. Висновок про мутагенну (або не мутагенну) дію препарату ґрунтується на порівнянні частоти індукованих летальних мутацій у досліді та контролі.

Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за допомогою критерію χ^2 та критерію Стьюдента t [6].

Результати та їх обговорення. Результати досліджень мутагенних властивостей препарату Ацетазоламід наведені в таблиці. В контрольній групі тварин кількість жовтих тіл на одну самку та інші показники знаходились у межах фізіологічної норми [7].

нижче, ніж у контролі, і складала 60,0 %. Кількість місць імплантації дорівнювала $9,8 \pm 0,51$. Встановлено незначне зниження кількості живих ембріонів ($9,0 \pm 0,46$) і збільшення кількості мертвих ($0,86 \pm 0,15$) на одну вагітну самку, проте достовірних змін у порівнянні з контролем встановлено не було. У цій дозі ацетазоламід викликав незначне збільшення показників постімплантаційної летальності, але статистично значущого підвищення у порівнянні з контролем не виявлено. Рівень доміантних летальних мутацій складав 8,3 % ($\chi^2=0,73$; $p=0,16$).

При дії ацетазоламіду на щурів 1-ї вікової групи в дозі 100 мг/кг виявлено достовірне зниження фертильності у порівнянні з контролем на 24,4 %. Фертильність складала 44,4 %. В цій експериментальній групі спостерігалось значне достовірне збільшення кількості мертвих на 79 % порівняно з контролем. Кількість мертвих ембріонів на одну вагітну самку дорівнювала $1,20 \pm 0,18$.

Вплив препарату Ацетазоламід у дозах 10 та 100 мг/кг на рівень адаптивних можливостей і мутагенезу у статевих клітинах щурят

Показник	Групи тварин, що отримали ацетазоламід у дозі		
	контроль	10 мг/кг	100 мг/кг
<i>Щурята віком 3 тижні</i>			
Кількість вагітних самок	31	27	20
Фертильність, %	68,8	60,0	44,4
Кількість місць імплантації, $M \pm m$	$10,05 \pm 0,31$	$9,8 \pm 0,51$	$10,5 \pm 0,62$
Кількість на 1 вагітну самку			
живих ембріонів	$9,8 \pm 0,32$	$9,0 \pm 0,46$	$9,3 \pm 0,69$
мертвих ембріонів	$0,67 \pm 0,16$	$0,86 \pm 0,15$	$1,2 \pm 0,18$
Рівень доміантних летальних мутацій	6,0	8,3	11,3
<i>Щурята віком 6 тижнів</i>			
Кількість вагітних самок	31	28	24
Фертильність, %	68,8	62,2	53,3
Кількість місць імплантації, $M \pm m$	$10,9 \pm 1,1$	$9,9 \pm 0,94$	$9,8 \pm 0,93$
Кількість на 1 вагітну самку			
живих ембріонів	$10,1 \pm 1,0$	$9,0 \pm 0,87$	$8,6 \pm 0,85$
мертвих ембріонів	$0,64 \pm 0,16$	$0,89 \pm 0,24$	$1,2 \pm 0,23$
Рівень доміантних летальних мутацій	6,0	9,0	12,2

Як видно із даних таблиці, при дії ацетазоламіду в дозі 10 мг/кг на щурів 1-ї вікової групи (3 тижні) не встановлено достовірного негативного впливу на генетичний апарат їх статевих клітин. Показники фертильності та плодючості тварин практично не відрізнялись від таких у контролі. Фертильність була на 18,8 %

Крім того, встановлено значне статистично значуще підвищення частоти постімплантаційних втрат. У цій експериментальній групі частота доміантних летальних мутацій складала 11,3 %. Проте одержана різниця була на межі достовірності у порівнянні з контролем ($\chi^2=3,7$; $p>0,05$).

За умов внутрішньошлункового введення ацетазоламід у дозах 10 та 100 мг/кг щурам 2-ї вікової групи (6 тижнів) було отримано подібні результати (таблиця).

При дії ацетазоламід у дозі 10 мг/кг не виявлено достовірного негативного впливу на генетичний апарат статевих клітин щурят. Показники фертильності та плодючості тварин практично не відрізнялись від таких у контролі. Фертильність склала 62,2 %. Кількість місць імплантацій дорівнювала $9,9 \pm 0,94$. Встановлено незначне зниження кількості живих ембріонів і збільшення кількості мертвих ембріонів на одну вагітну самку, проте достовірних змін у порівнянні з контролем встановлено не було.

У цій дозі ацетазоламід викликав незначне збільшення показників постімплантаційної летальності, але статистично значущого підвищення у порівнянні з контролем не виявлено. Рівень домінантних летальних мутацій склав 9,0 % ($\chi^2=1,9$; $p=0,16$).

При дії ацетазоламід у дозі 100 мг/кг виявлено зниження відсотка фертильності у порівнянні з контролем на 22,6 %. Фертильність склала 53,3 %. В цій експериментальній групі спостерігали більш значне зниження кількості живих ембріонів на 14 % – $8,6 \pm 0,85$ та збільшення кількості мертвих на 87 % – $1,2 \pm 0,2$ на одну вагітну самку порівняно з контролем.

Встановлено також значне статистично значуще збільшення частоти постімплантаційних втрат у порівнянні з контролем (на 100 %). Частота домінантних летальних мутацій у цій

експериментальній групі складала 12,2 % ($\chi^2=6,8$; $p=0,009$).

Висновки

1. Встановлено, що препарат Ацетазоламід у дозі 10 мг/кг (умовно-терапевтична доза) не спричиняє достовірного негативного впливу на рівень адаптивних можливостей і мутагенезу в статевих клітинах щурят різного віку – відсоток фертильності, кількість живих і мертвих ембріонів на одну вагітну самку достовірно не відрізняються від контрольних значень, не визначено також підвищення частоти домінантних летальних мутацій.

2. Препарат Ацетазоламід у дозі 100 мг/кг (умовно-терапевтична доза, збільшена в 10 разів) здатний негативно впливати на геном ссавців.

3. Відзначені особливості дії препарату на різні вікові групи. За умов впливу ацетазоламід у першу вікову групу щурят (3 тижні) встановлено достовірне зниження відсотка фертильності та тенденцію до підвищення частоти домінантних летальних мутацій; при дії на другу вікову групу (6 тижнів) відзначено тенденцію до зниження відсотка фертильності та значне статистично значуще підвищення частоти домінантних летальних мутацій.

Перспективність дослідження: необхідно продовжити тестування потенційної мутагенної активності лікарського препарату Ацетазоламід з використанням методів, що дозволяють оцінити мутагенні ефекти не лише у статевих, а й у соматичних клітинах ссавців.

Література

1. *Бариляк І.Р.* Генофонд народонаселення України і сучасний стан та нові підходи до проблеми захисту і збереження / І.Р. Бариляк, Г.Д. Бердишев О.В. Бонь // Цитология и генетика. – К., 2001. – Т. 35, № 1. – С. 66–71.
2. *Бариляк І.А.* Актуальні питання профілактики спадкової патології / І.Р. Бариляк // Український конгрес з клінічної генетики з міжнародною участю «Метаболічні спадкові захворювання». – Харків, 2003. – С. 10.
3. *Дурнев А.Д.* Мутагены – скрининг и фармакологическая профилактика воздействия / А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин. – М. : Медицина, 1998. – 327 с.
4. Оцінка мутагенних властивостей нових лікарських засобів // І.Р. Бариляк, Л.В. Неумержицька, О.М. Дуган [та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). – К. : ФК МЗ України, 2000. – С. 166–186.
5. Оценка мутагенных свойств фармакологических средств. Методические рекомендации // Вестники фармакологического факультета. – М., 1998. – № 4. – 30 с.
6. *Лакин Г.Ф.* Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М. : Высш. шк., 1990. – 352 с.

Н.Г. Стрижельчик, Л.В. Яковлева

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАГЕННЫХ СВОЙСТВ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА КРЫСЯТ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Исследованы потенциальные мутагенные свойства лекарственного препарата Ацетазоламид методом оценки доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках млекопитающих. Исследования проведены на крысятах разного возраста (3 и 6 недель). Установлено, что влияние препарата на уровень адаптационных возможностей и мутагенеза в половых клетках зависит как от возраста крысят, так и от дозы препарата. Ацетазоламид при введении половонезрелым крысятам в дозе 10 мг/кг практически не снижает плодовитость животных и не вызывает достоверного повышения частоты летальных мутаций. Однако в дозе 100 мг/кг препарат способен оказывать негативное действие на генетический аппарат половых клеток млекопитающих – снижать процент фертильности и индуцировать статистически значимое повышение частоты летальных мутаций в зародышевых клетках.

Ключевые слова: ацетазоламид, половые клетки, фертильность, плодовитость, живые и мертвые эмбрионы, мутагенность.

N.G. Stryzhelchuk, L.V. Iakovleva

RESEARCH OF MUTAGENOIS PROPERTIES OF NEW MEDICINAL PREPARATION ON EXPOSURE TO RATS OF DIFFERENT AGE

The studies of potential mutagene properties of medicinal preparation Acetazolamide have been undertaken by means of the account of dominant lethal mutations in the mammal germ cells. Researches have been conducted on rats of different age (3 and 6 weeks). It have been shown that the influence of preparation on the level of adaptive properties and mutagenesis in gametes depends both on age of animals and on the dose of preparation. Acetazolamid on exposure to the immature rats in a dose of 10 mg/kg did not virtually reduce fecundity of animals and did not induce the reliable increase the frequency of dominant lethal mutations. However, in a dose of 100 mg/kg the preparation was able to render negative influence on the genetic apparatus of mammal gametes – the decrease of the fertility percentage and induction of statistically meaningful frequency increase of lethal mutations in germ cells.

Key words: Acetazolamide, gametes, fecundity, fertility, alive and dead embryos, mutagenicity.

Поступила 16.04.14

УДК 616.438:616-002-092.9-091.8

*С.В. Татарко**Харьковский национальный медицинский университет***МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИМУСА ПРИ РАЗНЫХ ПО ТЕЧЕНИЮ И ЭТИОЛОГИИ ВИДАХ ВОСПАЛЕНИЯ**

На моделях разных по течению и этиологии видов воспаления (острое инфекционное, вторичное и первично хроническое гранулематозное, хроническое иммунное) у крыс с помощью гистологических, гистохимических и иммуногистохимических методов исследования изучено морфофункциональное состояние тимуса. При хроническом воспалении происходит более выраженная активация тимуса, чем при остром. В то время как при остром процессе отмечается временная акцидентальная трансформация тимуса, при хроническом воспалении также развивается персистирующая гиперплазия. При остром воспалении в тимусе возрастает хелперная активность, при хроническом процессе увеличивается супрессорная активность. При всех видах воспаления усиливается миграция В-лимфоцитов в тимус, особенно при остром процессе. Макрофагальная реакция возрастает лишь при первично хроническом неиммунном и остром воспалении.

Ключевые слова: *воспаление, тимус, гистологическая структура, иммуногистохимический статус лимфоидной популяции.*

Воспаление остается одной из основных проблем современной теоретической и практической медицины. При этом острые воспалительные процессы чаще, чем ранее, принимают затяжное течение, и возрастает количество первично хронических воспалительных заболеваний, что, по-видимому, связано с ухудшением экологической ситуации и снижением общей и иммунологической реактивности под неблагоприятным воздействием факторов внешней среды [1–3].

Количество исследований, посвященных состоянию иммунной системы при воспалении, как остром, так и хроническом, особенно в клинике, огромно, поскольку возникновение, развитие, течение и исход воспаления определяются прежде всего реактивностью организма, главным образом иммунологической [4–6]. При этом, естественно, в основном базируются на изменениях иммунологических показателей периферической крови. Однако первоочередной интерес представляют события в органах иммунной системы, что можно исследовать в основном экспериментально или патоморфологически.

Теоретический и практический интерес представляет изучение особенностей морфофункционального состояния тимуса при разных по течению воспалительных процессах.

Цель данного исследования – изучить морфофункциональное состояние тимуса при разных по течению и этиологии видах воспаления у крыс.

Материал и методы. Опыты поставлены на 246 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Острое инфекционное воспаление вызывали введением в область бедра суточной культуры *Staphylococcus aureus*, штамм АТСС-25923, содержащей 2 млрд микробных тел в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [7]. Вторично хроническое воспаление вызывали подкожным введением в область бедра 5 мг λ-карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [8]. Первично хроническое неиммунное (гранулематозное) воспаление вызывали введением в область бедра сефадекса А-25 в дозе 1 мг в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [9]. Первично хроническое иммунное воспаление типа адьювантного артрита вызывали субплантарным введением полного адьюванта Фрейнда в дозе 0,1 мл [10].

Начиная с 6-го часа и по 28-е сутки воспаления кусочки тканей тимуса фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, затем подвергали стандартной проводке через спирты возрастающей концентрации, после чего заливали парафином. Из пригото-

© С.В. Татарко, 2014

ленных таким образом блоков делали серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Препараты окрасивали гематоксилином и эозином и использовали в дальнейшем для общей оценки гистоструктуры и фукселемом на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по методу ван Гизон для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. Окраску по Маллори осуществляли для выявления как склеротических изменений, так и альтерации.

Комплекс гистохимических реакций использовали для изучения особенностей метаболизма в клетках и тканях тимуса. ШИК (PAS)-реакцию по Мак Манусу–Хочкису (контроль с амилазой) использовали для идентификации нейтральных мукополисахаридов, Хейл-реакцию с толуидиновым синим – для идентификации гликозаминопротеогликанов (контроль по В.В. Виноградову и Б.Б. Фиксу), реакцию Браше – для идентификации РНК (контроль с кристаллической рибонуклеазой), реакцию Фельгена – Россенбека – для определения ДНК (контроль – гидролиз соляной кислотой). Гистологические и гистохимические методики выполняли по прописям, изложенным в руководствах по гистологической технике и гистохимии [11, 12].

Микропрепараты изучали на микроскопе Olympus BX-41 (Япония). Количественную морфометрическую оценку осуществляли с помощью компьютерного цитоанализатора «Olympus», окуляр-микрометра АМ9-2 и сетки Автандилова. Для характеристики компонентов исследуемых органов на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, с помощью сетки Автандилова определяли средние относительные объемы коркового и мозгового вещества тимуса [13]. Кроме того, в коре и мозговом веществе тимуса при $\times 400$ определяли плотность клеток в 1 мм^2 площади среза.

Иммуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм прямым методом Кунса по методике Brosnan [14]. Иммунные клетки дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (Serotec, Великобритания) к различным типам клеток. Использовали антитела к CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-лимфоциты-хелперы), CD8 (Т-лимфоциты-супрессоры), CD45RA (В-лимфоциты), ED1 (макрофаги),

а также к клеткам-продуцентам иммуноглобулинов Е, G и М. Коллагены типировали моноклональными антителами к коллагенам I, III и IV типов (Novocastra Laboratories Ltd., Великобритания). В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе ЛЮМАМ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Автандилова [13]. Также подсчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – отношение относительного объема CD4⁺-клеток к относительному объему CD8⁺-клеток (CD4/CD8).

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента [15].

Результаты и их обсуждение. При сопоставлении изученных параметров на всех четырех моделях воспаления, которые отражают его хронизацию в процессе и в зависимости от этиологии, обнаруживается, что плотность тимоцитов в коре тимуса до двух суток практически не отличается как от таковой в контроле, так и между видами воспаления, а в дальнейшем при остром и хроническом воспалении обнаруживаются разнонаправленные изменения.

В первом случае клеточность коры тимуса постепенно сначала снижается с минимумом на 10-е сутки, а затем восстанавливается к 28-м суткам. В трех остальных случаях клеточность возрастает. При этом в меньшей степени она увеличивается при вторично хроническом воспалении, где достигает максимума на 10-е сутки и затем постепенно возвращается к исходной, хотя и остается повышенной на 28-е сутки. В большей степени клеточность коры тимуса возрастает при первично хроническом воспалении. При этом при иммунном воспалении она заметно увеличивается уже к 3-м суткам и затем постепенно нарастает к 28-м суткам. При неиммунном она, постепенно увеличиваясь, заметно отстает от таковой при иммунном до седьмых суток, затем возрастает более резко к 10-м суткам и начинает преобладать над таковой при иммунном до конца эксперимента (до 28-х суток), но с 10-х и до 28-х суток находится практически

на одном уровне, то есть разница в ней при этих видах воспаления постепенно сокращается.

Плотность тимоцитов в мозговом веществе возрастает начиная со 2-х – 3-х суток во всех случаях. При остром воспалении она повышается временно, в основном на 5-е – 10-е сутки и к 28-м возвращается к исходной. При хроническом воспалении она остается увеличенной и на 28-е сутки. При этом ее динамика аналогична таковой в коре тимуса.

Из сказанного следует, что при остром воспалении происходит временная выраженная акцидентальная трансформация тимуса, то есть уменьшение клеточности в коре связано с миграцией тимоцитов в мозговое вещество. При этом уменьшение клеточности в коре выражено больше, чем ее увеличение в мозговом веществе, что указывает на то, что снижение количества тимоцитов в коре также связано с миграцией их в кровь и, по-видимому, с усилением апоптоза. При хроническом же воспалении одновременное увеличение плотности тимоцитов и в коре, и в мозговом веществе указывает на усиление их пролиферации. Гиперплазия в большей степени наблюдается в коре, чем в мозговом веществе. Наименее она выражена при вторично хроническом воспалении, хотя и развивается быстрее, чем при первично хроническом. При последнем она выражена наиболее. Быстрее всего гиперплазия развивается при иммунном воспалении.

Таким образом, при остром воспалении в тимусе преобладает акцидентальная трансформация, а при хроническом – гиперплазия. Последняя более выражена в коре, чем в мозговом веществе. Она быстрее развивается при вторично хроническом воспалении, чем при первично хроническом и при иммунном, чем при неиммунном, и наиболее выражена при первично хроническом воспалении. Следовательно, при хронизации воспаления в тимусе быстро развивается и нарастает гиперплазия, а при иммунном воспалении она развивается еще быстрее.

Сказанное подтверждается показателями относительных объемов коры и мозгового вещества тимуса. При остром воспалении относительный объем коры уменьшается, а мозгового вещества увеличивается, а при хроническом воспалении – наоборот. В последних случаях изменения выражены в такой

степени: вторично хроническое воспаление < первично хроническое < иммунное.

При иммуногистохимических исследованиях тимуса установлено, что относительный объем CD3⁺-клеток при остром воспалении постепенно сначала снижается с минимумом на 7-е сутки а затем восстанавливается к 28-м суткам; при хроническом колеблется менее значительно; при вторично хроническом воспалении в основном в сторону уменьшения, при первично хроническом – равно в обе стороны, при иммунном – преимущественно в сторону увеличения.

Относительный объем CD4⁺-клеток при остром воспалении постепенно сначала возрастает с максимумом на 1-е и 5-е – 7-е сутки, а затем возвращается к исходному на 21-е сутки; при вторично хроническом воспалении снижается с минимумом на 14-е сутки, при первично хроническом фазно повышается на 3-и-5-е и 21-е сутки, при иммунном снижается на 5-е – 7-е и 21-е сутки.

Относительный объем CD8⁺-клеток изменяется в обратном направлении.

ИРИ, соответственно, увеличивается при остром воспалении (достоверно на 1-е и 5-е – 7-е сутки), в основном снижается при вторично хроническом воспалении (достоверно на 7-е – 21-е сутки), незначительно колеблется в обе стороны при первично хроническом воспалении и особо снижается при иммунном воспалении (достоверно с 3-х по 28-е сутки с минимумом на 5-е).

Таким образом, содержание CD3⁺-клеток в тимусе заметно уменьшается при остром воспалении, несколько при вторично хроническом, колеблется в обе стороны при первично хроническом и увеличивается при иммунном.

Более информативным является содержание CD4⁺- и CD8⁺-клеток. Как и в норме, во всех случаях преобладает хелперная активность, однако еще больше она преобладает при остром воспалении и меньше при вторично хроническом и особенно иммунном воспалении, то есть в двух последних случаях нарастает супрессорная активность. При первично хроническом воспалении ИРИ в динамике меняется мало и равно колеблется в обе стороны.

Следовательно, при обычном течении воспаления возрастает хелперная активность, при формирующемся необычном и особенно при иммунном воспалении – супрессорная.

Относительный объем CD45RA⁺-клеток в тимусе увеличивается при всех видах воспаления, особенно при остром. При хроническом воспалении он выглядит следующим образом: первично хроническое иммунное > вторично хроническое > первично хроническое неиммунное. Иными словами, миграция В-клеток из крови в тимус особенно усиливается при остром воспалении, но наблюдается также и при хроническом, при этом ее выраженность прямо зависит от степени вовлечения иммунной системы в целом в процесс.

Относительный объем ED1⁺-клеток в тимусе особенно возрастает при первично хроническом воспалении и практически во все сроки (достоверно с 1-х по 28-е сутки). Значительно он также увеличивается при остром воспалении (достоверно на 2-е и с 5-х по 28-е сутки с пиком на 7-е). При вторично хроническом воспалении он в основном несколько снижается, а при иммунном в равной степени колеблется в обе стороны. Таким образом, увеличение количества макрофагов в тимусе прямо зависит от степени вовлечения макрофагальной системы в патогенез воспаления.

Как известно, гранулематозное воспаление является в основном макрофагальным; при вторично хроническом воспалении моноцитарно-макрофагальная реакция в очаге значительно усилена по сравнению с острым, по видимому, прежде всего компенсаторно, ввиду недостаточности нейтрофильной реакции, а при первично хроническом иммунном воспалении лимфоцитарная реакция преобладает над макрофагальной [16–18].

Экспрессия IgE⁺-клеток при остром воспалении отсутствовала в контроле и в период с 6-го часа по 7-е сутки, а в дальнейшие сроки исследования обнаруживались следы IgE. В то же время по мере хронизации воспаления IgE⁺-клетки появлялись раньше и в большем количестве. Так, при вторично хро-

ническом воспалении они обнаруживались с 10-х до 28-х суток с пиком на 21-е, при первично хроническом – с 5-х до 28-х суток с пиком на 10-е – 14-е, при иммунном – с 1-х до 28-х суток с двумя максимумами – на 5-е – 7-е и на 28-е. Следует заметить, что при иммунном воспалении относительный объем IgE⁺-клеток был заметно выше, чем при неиммунном.

Относительный объем IgG⁺-клеток при всех видах воспаления, за исключением первично хронического, сначала снижался на 6-й ч – 1-е сутки, а затем возвращался к исходному на 2-е сутки. В последующие сроки динамика была различной. При остром воспалении он был достоверно повышен на 3-и – 5-е и 14-е – 28-е сутки с пиком на 28-е, тогда как при вторично хроническом практически не отличался от контроля, кроме повышения на 14-е сутки. В то же время при иммунном воспалении повышение отмечалось с 3-х по 14-е сутки с пиками на 5-е и 10-е, тогда как при неиммунном увеличение начиналось раньше (на 1-е – 3-и сут) и держалось дольше – до 28-х суток.

Что касается относительного объема IgM⁺-клеток, то при остром и первично хроническом воспалении его повышение отмечалось с первых и до 28-х суток, тогда как при вторично хроническом и хроническом иммунном – с 5-х до 28-х суток. Важным представляется то, что наибольшие значения относительного объема IgM⁺-клеток наблюдаются при остром воспалении, а при хроническом они значительно меньше.

Таким образом, на основании исследования иммуноглобулинпродуцирующих клеток можно сделать вывод, что количество IgE⁺-клеток значительно больше при хроническом, особенно иммунном, воспалении, чем при остром, тогда как содержание IgG⁺- и особенно IgM⁺-клеток – наоборот (табл. 1). Эти

Таблица 1. Сравнительное содержание иммуноглобулинпродуцирующих клеток в тимусе в процессе хронизации воспаления

Воспаление	Тимус		
	Е	G	M
Острое	0	+++	+++**
Вторично хроническое	+	+	++
Первично хроническое неиммунное	++	++*	+++
Первично хроническое иммунное	+++	++	++

Примечание. * выше, чем при первично хроническом иммунном воспалении; ** чем при первично хроническом неиммунном воспалении.

отличия, видимо, связаны с уменьшением участия В-клеточного компонента и нарастанием роли Т-клеточного в клеточных реакциях в тимусе (табл. 2).

соотношения пролиферации и миграции лимфоцитов и выглядит так: первично хроническое неиммунное воспаление > первично хроническое иммунное > вторично хроническое.

Таблица 2. Выраженность реакций гуморального и клеточного иммунитета в тимусе и их соотношение в процессе хронизации воспаления

Воспаление	Иммунитет в тимусе	
	гуморальный	клеточный
Острое	++++	+
Вторично хроническое	++	++
Первично хроническое неиммунное	+	+++*
Первично хроническое иммунное	+++	+++

Примечание. * более поздняя активация, чем при первично хроническом иммунном воспалении.

Гуморальные иммунные реакции в тимусе наиболее выражены при остром воспалении. Клеточные иммунные реакции в тимусе, напротив, наименее выражены при остром воспалении. В то же время при вторично хроническом воспалении они выражены наименее среди всех исследованных видов хронического воспаления, что, по-видимому, обусловлено значительной миграцией Т-клеток из тимуса в кровь и далее в очаг при вторично хроническом воспалении и является компенсаторной реакцией, направленной на предупреждение хронизации воспаления.

Выводы

1. При хроническом воспалении происходит более выраженная активация тимуса, чем при остром, в то время как при остром процессе отмечается лишь временная акцидентальная трансформация тимуса. При хроническом воспалении также развивается персистирующая гиперплазия, что обеспечивает больший объем миграции лимфоцитов в кровь и очаг. Выраженность гиперплазии зависит от

2. В то время как при остром воспалении по сравнению с нормой в тимусе снижается содержание CD3⁺-клеток (Т-лимфоцитов) и возрастает хелперная активность (содержание CD4⁺-лимфоцитов), при хроническом воспалении увеличивается количество CD3⁺-клеток и супрессорная активность (количество CD8⁺-лимфоцитов).

3. При всех видах воспаления усиливается миграция В-лимфоцитов (CD45RA⁺-клеток) в тимус, особенно при остром процессе. При хроническом воспалении ее выраженность прямо зависит от степени вовлечения иммунной системы в целом в процесс: первично хроническое иммунное воспаление > вторично хроническое > первично хроническое неиммунное.

4. Макрофагальная реакция (содержание ED1⁺-клеток) в тимусе возрастает лишь при первично хроническом неиммунном и остром воспалении, то есть в основном зависит от степени вовлечения макрофагальной системы в патогенез воспаления.

Литература

1. Clavel T. Molecular interactions between bacteria, the epithelium, and the mucosal immune system in the intestinal tract: implications for chronic inflammation / T. Clavel, D. Haller // Curr. Issues Intest. Microbiol. – 2007. – Vol. 8, № 2. – P. 25–43.
2. Нагорнев В.А. Атерогенез как отражение иммунного воспаления в сосудистой стенке / В.А. Нагорнев, О.А. Яковлева, С.В. Мальцева // Вестник РАМН. – 2000. – № 10. – С. 45–50.
3. Физиология иммунной системы и экология / В.А. Черешнев, Н.Н. Кеворков, Б.А. Бахметьев [и др.] // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 12–16.
4. Кеворков Н.Н. Экологическая иммунология: реальность и перспективы / Н.Н. Кеворков, Б.А. Бахметьев, С.В. Ширшев // Вестник Уральск. мед. академ. науки. – 2004. – № 4. – С. 36–42.
5. Регада М.С. Запалення – типовий патологічний процес : довідник / М.С. Регада. – Львів : Сполум, 2005. – 53 с.
6. Романюха А.А. Иммунная система: норма и адаптация / А.А. Романюха // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 7–13.

7. Чернух А.М. Инфекционный очаг воспаления / А.М. Чернух. – М.: Медицина, 1965. – 323 с.
8. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1993. – Т. 116, № 9. – С. 249–253.
9. Экспериментальная модель неинфекционного гранулематоза легких / О.В. Макарова, В.Л. Ковалева, А.С. Сладкопечев [и др.] // Пульмонология. – 1996. – № 1. – С. 76–79.
10. Чернух А.М. Воспаление: очерки патологии и экспериментальной терапии / А. М. Чернух. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
11. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медгиз, 1961. – 340 с.
12. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М. : Мир, 1969. – 648 с.
13. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
14. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formalinovego materialu / M. Brosman // Čes. Patol. – 1979. – Vol. 15, № 4. – P. 215–220.
15. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA / А.П. Кулаичев. – М. : Информатика и компьютеры, 1999. – 341 с.
16. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление / Д.Н. Маянский. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
17. Семинский И.Ж. Особенности клеточных реакций в очагах воспаления разной этиологии. Факторы, механизмы и критерии хронизации воспаления / И.Ж. Семинский, А.А. Майборода // Журнал инфекционной патологии. – 2000. – Т. 7, № 3–4. – С. 33–38.
18. Клименко Н.А. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко. – Харьков, 2010. – 89 с.

С.В. Татарко

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА ПРИ РІЗНИХ ЗА ТЕЧІЄЮ ТА ЕТІОЛОГІЄЮ ВИДАХ ЗАПАЛЕННЯ

На моделях різних за течією та етіологією видів запалення (гостре інфекційне, вторинно і первинно хронічне гранулематозне, хронічне імунне) у щурів за допомогою гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методів дослідження вивчено морфофункціональний стан тимуса. При хронічному запаленні відбувається більш виражена активація тимуса, ніж при гострому. В той час як при гострому процесі відмічається лише тимчасова акцидентальна трансформація тимуса, при хронічному запаленні також розвивається персистувальна гіперплазія. При гострому запаленні в тимусі зростає хелперна активність, при хронічному процесі збільшується супресорна активність. При всіх видах запалення підсилюється міграція В-лімфоцитів у тимус, особливо при гострому процесі. Макрофагальна реакція зростає лише при первинно хронічному неімунному і гострому запаленні.

Ключові слова: запалення, тимус, гістологічна структура, імуногістохімічний статус лімфоїдної популяції.

S.V. Tatarko

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THYMUS AT DIFFERENT TYPES OF INFLAMMATION BY ETIOLOGY AND COURSE

On different models of inflammation by etiology and course, an acute infectious, secondary chronic, primary chronic non-immune and primary chronic immune in rats we studied morphofunctional state of thymus using histological, histochemical and immunohistochemical methods. At chronic inflammation activation of the thymus occurs more pronounced than at acute inflammation. While temporary accidental thymus transformation is noted at acute inflammation, at chronic inflammation we also observed persistent hyperplasia. At acute inflammation in the thymus T-helper activity was increased and at chronic inflammation increases T-suppressor activity was increased. At all types of inflammation we noted enhanced migration of B-lymphocytes to the thymus, especially at acute inflammation. Macrophage reaction was increased only at the primary non-immune chronic and acute inflammation.

Key words: inflammation, thymus, histological structure, immunohistochemical status of lymphoid populations.

Поступила 27.08.14

УДК 575:614.1(477.75)

*А.М. Федота**Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина***АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ БРАЧНО-МИГРАЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ НАСЕЛЕНИЯ МАЛЫХ ГОРОДОВ И СЕЛ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Проведено исследование параметров брачно-миграционной структуры населения малых городов и сел Восточной Украины на примере двух районов Харьковской области и проанализирована их динамика за двенадцать лет. Выявлено, что жители являются уроженцами тех районов, где проживают в настоящее время. Для районных центров характерны более интенсивные брачные миграции, для сельских популяций – миграции на небольшие расстояния в пределах района. Вероятные отдалённые генетические последствия наблюдаемых демографических процессов будут проявляться повышением частоты ассортативных родственных браков и ростом отягощенности населения тяжёлыми рецессивными патологиями.

Ключевые слова: население, миграции, структура браков, генетическая безопасность.

Прогнозирование развития института семьи в Украине следует проводить на основе результатов анализа генетико-демографических показателей населения. Интенсивность миграций отражает степень отдаленности происхождения генов изучаемой популяции. Средние брачные расстояния косвенно характеризуют степень аутбредности популяции: они указывают на степень дифференцированности популяций, откуда происходят супруги, что влияет на степень гетерозиготности потомков [1–7]. Кроме того, исследование основных генетико-демографических параметров важно для установления территориальной специфичности наследственных заболеваний, а также для оптимизации медико-генетической помощи населению. В связи с этим следует провести анализ брачно-миграционных характеристик населения украинских малых городов и сел, охарактеризовать основные демографические факторы формирования структуры населения и происходящих процессов, что и стало целью данной работы.

Материал и методы. Проанализирована информация о половозрастной структуре, численности населения районов Харьковской области. В областном и районных архивах ЗАГС собрана информация о регистрации браков за 2008 г: 1525 брачных пар (426 пар в сельской местности) из восьми районных центров и 37 сел. Для демонстрации резуль-

татов проведенных исследований в данной работе выбраны два района Харьковской области – Змиевской и Красноградский. Учитывались возраст, место рождения и место проживания вступающих в брак. Генетико-демографические параметры населения Змиевского и Красноградского районов за 1996 г. представлены по данным литературы [2]. Оценка генетической структуры городских и сельских популяций проведена с помощью величин случайного инбридинга F_{st} [3, 8]. Статистический анализ нормально распределяющихся дат проведен параметрическими методами. Сравнение средних арифметических выполнено методом Стьюдента. В отдельных случаях для множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Статистические гипотезы проверены с помощью критерия t на уровне значимости $p < 0,05$ [9].

Результаты и их обсуждение. Анализ дальности миграции мужчин и женщин Красноградского и Змиевского районов (табл. 1) показал, что значимой разницы по этому показателю между ними как в 1996, так и в 2008 г. не было. В 2008 г. в городских популяциях исследуемый показатель статистически значимо выше, чем в сельских, как для женщин, так и для мужчин в обоих районах.

Динамика миграционных расстояний с 1996 по 2008 г. такова, что за 12 лет отмечается статистически значимое снижение это-

© А.М. Федота, 2014

Таблиця 1. Дальность миграции в Змиевском и Красноградском районах, км

Год	Пол	г. Змиев	t_f	Села Змиевского р-на		г. Красноград	t_f	Села Красноградского р-на	
				1996	2008			1996	2008
1996	Жен	328,1±96,5	0,63	406,4±78,9		404,3±107,1	0,77	302,5±77,6	
	Муж	503,5±151,7	1,14	318,7±58,5		418,0±81,5	0,16	395,7±108,9	
	t_f	0,98	–	0,89		0,10	–	0,70	
2008	Жен	141,5±46,8	5,28	14,8±5,4		51,9±12,8	5,33	11,4±7,7	
	Муж	146,1±55,8	4,44	18,6±7,0		52,3±14,2	4,12	17,2±8,8	
	t_f	0,12	–	0,85		0,04	–	0,97	

го показателя в 3–30 раз для обоих полов и в сельских, и в городских популяциях. Так, например, дальность миграции с 1996 по 2008 г. в селах Красноградского района снизилась в 23 раза, в селах Змиевского района – в 22 раза. Подобная динамика брачно-миграционных показателей демонстрирует тенденцию к изолированности населенных пунктов и является предпосылкой роста уровня инбридинга среди населения малых городов и сел Харьковской области.

Анализ интенсивности миграции в Змиевском и Красноградском районах (табл. 2) показал, что среди мигрантов преобладают жители населенных пунктов, находящихся в 50-километровой зоне от исследуемых популяций.

В Краснограде и селах Красноградского района доля таких мигрантов статистически возросла с 1996 к 2008 г. почти в 2 раза. В Змиеве доля мигрантов возросла с 1996 до 2008 г. с 55,00 до 84,67 %, в селах Змиевского района – с 57,50 до 86,97 %, то есть в 1,5 раза (табл. 3).

Доля мигрантов из зоны радиусом более 50–100 км вокруг населенных пунктов Змиевского и Красноградского районов в 2008 г. снизилась по сравнению с этими же показателями в 1996 г. почти в 3 раза. Интенсивность дальних (> 2000) миграций в Красноград-

ском районе и в селах Змиевского района стремится к нулю, снижаясь в несколько раз.

Уменьшение миграционных расстояний мужчин и женщин в городах и селах происходит в основном за счет дальних миграций. Характерный для данных районов уровень миграции поддерживается главным образом за счет миграций населения из ближних населенных пунктов.

Тенденции к снижению миграционных расстояний указывают на снижение степени дифференцированности населения малых городов и сел. Сравнительный анализ параметров изоляции расстоянием для населенных пунктов Змиевского района в 1996 и 2008 гг. показал, что в городе Змиеве за 12 лет изоляция расстоянием увеличилась (по оценке коэффициента k_p) на 42,32 %, в селах Змиевского района – на 2,6 %. В 1996 г. изоляция расстоянием в Змиеве была на 17,65 % меньше, чем в селах, а в 2008 г. – больше на 28,09 %.

Выводы

Составление популяционно-генетического портрета региона является важной задачей, обусловленной научным интересом и практическими потребностями регионального медико-генетического консультирования.

Таблиця 2. Интенсивность миграции в Змиевском и Красноградском районах, %

Расстояние, км	г. Змиев			Села Змиевского р-на			г. Красноград			Села Красноградского р-на		
	1996	2008	t_f	1996	2008	t_f	1996	2008	t_f	1996	2008	t_f
До 50	55,00	84,67	27,78	57,50	86,97	32,04	39,00	78,35	33,84	40,70	34,88	86,50
51–100	7,70	84,67	3,43	4,90	4,18	0,08	14,00	5,28	4,58	14,20	2,99	5,61
101–200	3,90	84,67	0,30	6,60	2,22	3,36	7,30	8,79	0,15	3,60	2,25	0,23
201–500	12,40	2,67	9,60	12,00	2,95	9,05	12,20	5,26	3,13	14,30	5,66	0,13
501–1000	12,40	2,67	6,29	9,30	1,23	10,90	14,00	2,34	10,52	15,70	0,00	8,02
1001–2000	4,60	2,67	11,70	3,40	2,46	0,22	7,30	0,00	14,90	4,30	0,00	6,02
> 2000	5,40	3,33	0,65	5,20	0,00	14,60	6,00	0,00	12,19	7,10	0,00	10,04

Таблиця 3. Параметри ізоляції розставленням в Змієвському районі

Параметр	г. Змієв		Села Змієвського району	
	1996	2008	1996	2008
Год	1996	2008	1996	2008
σ	1205	937,09	1044	155,81
σ'	784	350,63	558	81,13
k_f	1,54	2,67	1,87	1,92
m	0,012	0,020	0,013	0,020
k	0,182	0,050	0,203	0,160
Me	0,067	0,050	0,074	0,090
Ne	13315	8474	14718	14393
$a \cdot 10^{-6}$	280	47,8	229	25,1
b	0,0005	0,02	0,0007	0,05

Примечание. σ – середньквдратическое расстояние между местами рождения супругов, σ' – середньквдратическое расстояние между местами рождения супругов без учета дальних миграций, $k_f = \sigma / \sigma'$, m – половина доли дальних миграций, k – половина доли промежуточных миграций, Me – эффективное давление миграций, Ne – эффективный размер популяции, a – коэффициент локального родства (локальный инбридинг), b – коэффициент линейного систематического давления.

Анализ брачно-миграционной структуры в большинстве обследованных популяций показал, что жители являются уроженцами тех районов, где проживают в настоящее время. Для районных центров характерны более интенсивные брачные миграции, для сельских популяций – миграции на небольшие расстояния в пределах района, что повышает частоту

ассортативных родственных браков и создает предпосылки для нарастания отягощенности населения тяжелыми рецессивными патологиями. При прогнозировании генетических последствий происходящих процессов необходимо планировать мероприятия по совершенствованию не только системы здравоохранения, но и в социально-экономической политике.

Литература

1. Атраментова Л.А. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах // Л.А. Атраментова, О.В. Филиппова, С.Ю. Осипенко // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 7. – С. 972–979.
2. Вількер А.Л. Генетико-демографічні процеси в популяціях малих міст та сіл Східної України: автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.15 / Харк. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна. – Харків, 2001. – 18 с.
3. Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях / под ред. Ю.П. Алтухова. – М. : Наука, 2004. – 619 с.
4. Курбатова О.Л. Этнодемографические процессы и экологическая ситуация в Москве в свете проблемы генетической безопасности населения // Безопасность России. Безопасность и устойчивое развитие крупных городов. – М. : Знание, 1998. – С. 311–335.
5. Загрязнение окружающей среды и проблема генетической безопасности городского населения / Б.А. Калабушкин, О.Л. Курбатова, Е.Ю. Победоносцева, А.Е. Климанов // Доклады III Междунар. конф. «Экополис-2000: Экология и устойчивое развитие города». – М. : Изд-во РАМН, 2000. – С. 216–217.
6. Федота А.М. Исследование уровня генетической безопасности городского населения / А.М. Федота, А.Н. Козлов // Цитология и генетика. – 2005. – Т. 39, № 4. – С. 41–44.
7. Cavalli-Sforza L.L. The genetics of human populations / L.L. Cavalli-Sforza, W.F. Bodmer. – San Francisco : Freeman and Comp., 1971. – 965 p.
8. Атраментова Л.О. Статистичні методи в біології / Л.О. Атраментова, О.М. Утевська. – Харків, 2007. – 288 с.

О.М. Федота

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПАРАМЕТРІВ ШЛЮБНО-МІГРАЦІЙНОЇ СТРУКТУРИ НАСЕЛЕННЯ НЕВЕЛИКИХ МІСТ І СІЛ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Проведено дослідження параметрів шлюбно-міграційної структури населення малих міст і сіл Харківської області на прикладі двох районів та проаналізована їх динаміка за дванадцять років. Виявлено, що мешканці є уроженцями тих районів, де проживають в даний час. Для районних

центрів характерні більш інтенсивні шлюбні міграції, для сільських популяцій – міграції на невеликі відстані в межах району. Ймовірно віддалені генетичні наслідки спостережуваних демографічних процесів будуть проявлятися підвищенням частоти асортативності споріднених шлюбів і ростом обтяжливості населення важкими рецесивними патологіями.

Ключові слова: населення, міграції, структура шлюбів, генетична безпека.

A.M. Fedota

ANALYSIS OF DYNAMICS OF MARITAL AND MIGRATION PARAMETERS IN THE SMALL URBAN AND RURAL POPULATIONS OF KHARKIV REGION

The study of the marriage and migration parameters of population structure in small towns and villages in Kharkiv region and analysis of their dynamics in twelve years had been carried out. The results showed that the inhabitants are natives of those areas where at present. Regional centers characterized by more intense marital migration and rural populations – migration over short distances within the area. Likely genetic consequences of the observed demographic processes are manifested by increased frequency of assortative consanguineous marriages and autosomal recessive disorders.

Key words: population, migration, marriage structure, genetic safety.

Поступила 05.07.14

УДК 616-002.2-084-085.37-092.9

А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко

Харьковский национальный медицинский университет

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАТРИЯ НУКЛЕИНАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

В работе установлено, что применение натрия нуклеината при вторично хроническом воспалении приводит к уменьшению инфильтрации воспаленной ткани гранулоцитами в течение всего периода исследования. Инфильтрация моноцитами и лимфоцитами в более ранние сроки усиливается, а в более поздние сроки снижается, что свидетельствует об уменьшении хронизации воспаления. Изменения клеточного состава очага воспаления на его периферии под влиянием натрия нуклеината соответствуют таковым в центре, однако менее выражены. При воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса в ранние сроки происходит большее вымывание клеток из костного мозга в кровь, более выраженная, а в более поздние сроки менее выраженная активация гемопоэза. Лейкоцитарная реакция периферической крови в более ранние сроки выражена больше, а в более поздние – меньше. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови, по данным активности маркерных ферментов, меньше. Активность моноцитов и лимфоцитов в более ранние сроки воспаления выше, а в более поздние – ниже. Полученные результаты указывают на возможность и целесообразность использования натрия нуклеината для профилактики хронического воспаления.

Ключевые слова: *вторичное хроническое воспаление, периферическая кровь, натрий нуклеинат.*

Воспаление лежит в основе большинства существующих болезней человека и является наиболее распространенной формой патологии, основным типическим патологическим процессом. Более того, медицинская и социальная значимость воспалительных заболеваний с каждым годом возрастает во всем мире. Увеличивается частота острых воспалительных заболеваний, они чаще приобретают хроническое течение, возрастает количество первично хронически воспалительных заболеваний [1–6]. Это, очевидно, связано с ухудшением экологической ситуации и изменениями общей и иммунологической реактивности вследствие неблагоприятного влияния факторов внешней среды [3, 4, 7, 8].

В то время как острое воспаление является, прежде всего, важнейшей защитно-приспособительной реакцией, в форме патологии, хроническое воспаление отличается утратой защитно-приспособительного значения и превращением в самостоятельный патогенный фактор. В связи с этим лечение хронического воспаления чрезвычайно затруднено [9–11].

Важнейшим направлением в исследованиях по воспалению является выяснение механизмов хронизации процесса и разработка принципов и методов предупреждения и лечения хронического воспаления.

Как известно, хронизация воспаления прежде всего связана с недостаточностью системы крови, развивающейся при персистенции флоггена [4]. Отсюда вытекает принципиальная возможность профилактики и лечения хронического воспаления путем стимуляции гемопоэза, увеличения продукции функционально активных лейкоцитов. Показан положительный эффект в этом отношении рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (нейпогена) [12]. Актуальным остается патогенетическое обоснование возможности использования других, более доступных, с более умеренным и физиологическим действием, гемостимуляторов для профилактики хронического воспаления.

Одним из перспективных средств может быть натрий нуклеинат. Он относится к им-

© А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко, 2014

муностимуляторам и обладает широким спектром биологической активности, в том числе стимулирует деятельность костного мозга, активизирует лейкопоэз, вызывает лейкоцитарную реакцию. Применяется в комплексной терапии при болезнях, сопровождающихся развитием иммунодефицита, в том числе при лейкопениях и агранулоцитозе. Имеются данные об эффективности препарата в комплексной терапии некоторых хронических воспалительных заболеваний [4, 13, 14]. В то же время возможность применения натрия нуклеината для профилактики хронических воспалений не изучалась.

Материал и методы. Опыты поставлены на 132 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Вторично хроническое воспаление вызывали подкожным введением в область бедра 10 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [15]. Натрия нуклеинат вводили под кожу спины в дозе 12 мг в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно в течение всего эксперимента; дозу препарата для крыс, определяемую по константе биологической активности, рассчитывали по формуле Рыболовлева [16–18]. Контролем для естественного течения воспаления служили интактные крысы, для воспаления на фоне применения натрия нуклеината – крысы, которым вводили препарат без последующего вызывания воспаления. Животных забивали декапитацией под наркозом на 6-й час, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28-е сутки воспаления. В динамике воспаления, начиная с 6-го часа и по 28-е сутки, изучали морфологические характеристики очага воспаления на фоне введения натрия нуклеината.

Лейкоцитарную реакцию крови изучали на основании определения общего количества лейкоцитов (ОКЛ) в крови и лейкоцитарной формулы (с последующим перерасчетом на абсолютное количество клеток на основании ОКЛ) стандартными методами [19].

О функциональном состоянии лейкоцитов крови судили на основании активности их маркерных ферментов в клетках. Маркерами функциональной активности нейтрофилов были миелопероксидаза (МПО) /К.Ф. 11.1.7/ и кислая фосфатаза (КФ) /К.Ф. 3.1.3.2/, моноцитов – α -нафтилацетат-эстераза (α -НАЭ), лимфоцитов – КФ и α -НАЭ, которые опреде-

ляли цитохимически по методам Грехема-Кнолля, Леффлера и Берстона [20].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При изучении клеточного состава очага воспаления на фоне действия натрия нуклеината установлено, что по сравнению с естественным течением вторично хронического воспаления количество нейтрофилов имеет тенденцию к снижению практически во все сроки исследования (на 6-й час – 21-е сутки). Кроме того, достоверное превышение контроля при этом намного кратковременнее: только в течение первых суток (против третьих суток). Эти данные свидетельствуют о меньшей выраженности нейтрофильной инфильтрации, то есть о противовоспалительном эффекте натрия нуклеината.

Содержание эозинофилов имеет тенденцию к снижению практически во все сроки исследования – с 1-х по 28-е сутки, особенно на 2-е и 10-е. Достоверное его увеличение относительно контроля намного кратковременнее: наблюдается только на 1-е – 2-е и 10-е – 14-е сутки (против 1-х – 3-х и 7-х – 21-х суток). Соответственно отмечается меньшая выраженность эозинофильной инфильтрации, что тоже свидетельствует о противовоспалительном эффекте натрия нуклеината.

Количество моноцитов несколько больше на 2-е – 3-и и 7-е – 14-е сутки и меньше на 21-е – 28-е. Иными словами, происходит некоторое усиление моноцитарной инфильтрации в более острый период вторичного хронического воспаления, когда моноциты преимущественно выполняют функцию завершения острого воспаления, и ослабление в период более выраженной хронизации процесса, когда моноциты преимущественно играют роль факторов хронического воспаления. Это в совокупности с другими данными может свидетельствовать в пользу противовоспалительного действия натрия нуклеината.

Число лимфоцитов несколько больше на 2-е – 3-и и 7-е – 14-е сутки и меньше на 21-е – 28-е. То есть наблюдается некоторое усиление лимфоцитарной реакции в более острый период воспаления, когда лимфоциты выполняют функцию предупреждения хронизации воспаления, и ослабление – в период более

выраженной хронизации процесса, когда лимфоциты выступают преимущественно как факторы хронического воспаления. Эти данные в комплексе с другими данными могут свидетельствовать в пользу противовоспалительного действия натрия нуклеината.

Плазматизация лимфоцитов выражена несколько меньше, что соответствует снижению хронизации воспаления при применении натрия нуклеината.

Количество макрофагов достоверно повышается относительно контроля несколько раньше: на 2-е сутки вместо 3-х. Также на 2-е сутки оно достоверно больше (в 2,75 раза, $p < 0,05$), на 3-и – 14-е сутки несколько больше, а на 21-е – 28-е сутки несколько меньше. Соответственно в более ранние сроки воспаления накопление макрофагов больше, чем при естественном течении процесса, а в более поздние – меньше, что свидетельствует о снижении хронизации воспаления и, следовательно, о положительном эффекте натрия нуклеината.

Количество гистиоцитов несколько больше во все сроки исследования. Первое значительное накопление гистиоцитов наблюдается раньше: на 2-е сутки против 3-х. Большее количество гистиоцитов в ранние сроки соответствует более выраженной макрофагальной реакции в целом в этот период. В то же время большее содержание гистиоцитов в поздние сроки, по-видимому, является следствием уменьшения превращения их в типичные макрофаги. Эти данные свидетельствуют о снижении хронизации воспаления и, соответственно, о положительном эффекте натрия нуклеината.

Содержание тканевых базофилов несколько больше по 14-е сутки и меньше на 21-е – 28-е сутки. Кроме того, достоверное повышение числа тканевых базофилов относительно контроля наблюдается раньше: на 3-и сутки вместо 5-х. Поскольку реакция тканевых базофилов взаимосвязана с реакцией всей соединительной ткани, полученные данные свидетельствуют о более выраженных репаративных явлениях в острый период воспаления и снижении развития соединительной ткани в период выраженной хронизации процесса, то есть в целом об уменьшении хронизации воспаления при применении натрия нуклеината.

Число фибробластов имеет тенденцию к превышению, особенно в ранние сроки (на 1-е – 5-е сутки), что свидетельствует о большей интенсивности репаративных явлений в острый период воспаления, то есть о снижении хронизации воспаления и, соответственно, о положительном эффекте натрия нуклеината.

Изменения клеточного состава очага воспаления на его периферии под влиянием натрия нуклеината соответствуют таковым в центре, однако они менее выражены. Причем, это не зависит от исходного количества тех или иных клеток (от того, что на периферии по сравнению с центром очага меньше гранулоцитов и больше остальных клеток) и показывает, что эффект натрия нуклеината касается различных клеточных элементов и воспалительных явлений.

Исследованиями костномозгового кровотока установлено, что при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса общее количество кариоцитов (ОКК) имеет тенденцию к превышению на 6-й час – 2-е сутки и достоверно ниже на 7-е, 21-е и 28-е сутки (соответственно в 1,2 раза, $p < 0,05$; 1,5 раза, $p < 0,001$ и 1,17 раза, $p < 0,01$). Таким образом, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса ОКК в ранние сроки несколько выше, а в более поздние сроки достоверно ниже. Кроме того, в то время как при естественном течении воспаления ОКК достоверно увеличивается по сравнению с исходным на протяжении всего исследования (до 28-х суток), при воспалении на фоне применения натрия нуклеината – только до 14-х суток.

Количество бластных клеток имеет тенденцию к превышению на 6-й час – 1-е сутки, достоверно больше на 5-е и 14-е сутки и меньше на 3-и, 7-е и 21-е. Такие отличия связаны с тем, что происходит сдвиг 2-го пика повышения числа бластных клеток с 7-х на 5-е сутки, что отражает более выраженную активацию гемопоэза, в частности гиперплазию костного мозга. В целом же содержание бластных клеток в ранние сроки воспаления выше, а в более поздние ниже, чем при естественном течении воспаления. Кроме того, в то время как при естественном течении воспаления достоверные отличия количества бластных клеток от исходного наблюдаются до

конца исследования (28-х суток), при воспалении на фоне применения натрия нуклеината – только по 5-е сутки.

Количество зрелых нейтрофилов выше на 6-й час – 1-е сутки и ниже в остальные сроки, достоверно на 2-е, 5-е и 10-е – 28-е сутки. Судя по разнице в ОКК и бластных клетках, превышение количества зрелых нейтрофилов на 6-й час – 1-е сутки объясняется более интенсивным гемопоэзом, отставание на 2-е и 5-е сутки – более интенсивным выходом клеток из костного мозга в кровь, отставание на 10-е – 28-е сутки – менее интенсивным гемопоэзом в период хронизации воспаления в связи с уменьшением хронизации.

Количество незрелых нейтрофилов имеет тенденцию к превышению на 6-й час и 3-и сутки и достоверно ниже на 2-е и 7-е – 28-е сутки. Как и применительно к зрелым нейтрофилам, отставание в количестве клеток на 2-е сутки свидетельствует о более интенсивном их выходе из костного мозга в кровь, а отставание с 7-х по 28-е сутки – о менее интенсивном гемопоэзе в период хронизации воспаления в связи с уменьшением хронизации. Происходит также сдвиг второго пика повышения количества незрелых нейтрофилов с 7-х на 3-и сутки, что, как и в отношении бластных клеток, отражает более интенсивную активацию гемопоэза и более раннее развитие гиперплазии костного мозга.

Содержание эозинофилов достоверно меньше на 6-й час и 21-е – 28-е сутки и больше на 7-е сутки. Это свидетельствует о большем выходе эозинофилов в кровь на 6-й час, большей активации гемопоэза на 7-е сутки и менее интенсивном гемопоэзе, чем при естественном течении воспаления, на 21-е – 28-е сутки, то есть в период хронизации воспаления в связи с меньшей его хронизацией.

Содержание моноцитов достоверно больше на 6-й час, 2-е, 5-е – 7-е и 14-е сутки и меньше на 3-и, 10-е и 21-е – 28-е сутки. Такие отличия объясняются тем, что происходит сдвиг первого пика повышения количества моноцитов с 3-х суток на 6-й час – 2-е сутки, второго пика – с 10-х на 7-е сутки, а третий пик, наблюдающийся при естественном воспалении на 21-е сутки, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината не выражен или, можно предполагать, слабо выражен на 14-е сутки. Таким образом, при воспалении на фоне

применения натрия нуклеината по сравнению с естественным его течением активация моноцитопоэза в ранние сроки выражена больше, а в более поздние – меньше. Последнее связано с уменьшением хронизации воспаления.

Содержание лимфоцитов достоверно выше на 2-е – 5-е и 10-е – 14-е сутки и ниже на 7-е и 21-е – 28-е сутки, то есть отличается почти во все сроки исследования: практически больше на протяжении первых 14 суток воспаления и меньше в более поздние сроки, соответствующие периоду хронизации процесса. Эти данные показывают, что активация лимфопоэза в этом случае в основном больше, чем при естественном течении воспаления, а в период хронизации процесса меньше, что свидетельствует об уменьшении хронизации.

Содержание эритроидных клеток достоверно меньше на 6-й час и 3-и – 5-е сутки, и больше – на 2-е и 10-е – 28-е сутки. Происходит сдвиг максимума с 3-х на 2-е сутки. Эти данные свидетельствуют о большем вымывании костномозговых клеток на 6-й час и о большей активации гемопоэза по сравнению с естественным течением воспаления.

Что касается костномозгового кроветворения, применение натрия нуклеината приводит к снижению хронизации воспаления за счет большей активации гемопоэза и, следовательно, поступления лейкоцитов в кровь и очаг в ранние сроки воспаления.

При изучении лейкоцитарной реакции периферической крови обнаружено, что при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса (ОКЛ) в крови достоверно больше на 6-й час (в 1,81 раза, $p < 0,001$) и меньше на 14-е сутки (в 1,48 раза, $p < 0,05$), а в остальные сроки статистически не отличается при весьма сходной динамике. При этом в отличие от естественного течения воспаления на 6-й час тенденция к транзиторной лейкопении отсутствует, а имеет место тенденция к лейкоцитозу, то есть при применении натрия нуклеината активация гемопоэза, видимо, выражена сильнее.

Заметная тенденция к превышению ОКЛ обнаруживается и на 7-е сутки. Вместе с тем, в более поздние сроки (на 14-е сутки), как уже указывалось, ОКЛ отстает от такового при естественном течении воспаления. Кроме

того, в то время как при естественном воспалении лейкоцитоз статистически не обнаруживается, а на 10-е сутки наблюдается лейкопения, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината лейкоцитоз наблюдается на 1-е сутки, а лейкопения отсутствует. Это согласуется со способностью натрия нуклеината активировать лейкоцитоз и усиливать лейкоцитарную реакцию [20].

Таким образом, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината роль лейкоцитов вначале больше, чем при естественном течении процесса, а затем меньше. Усиленное вовлечение лейкоцитов в начальные сроки воспаления, видимо, приводит к большей элиминации флогогена в этот период и снижению необходимости в лейкоцитах позже, в период хронизации воспаления, что свидетельствует об уменьшении хронизации, то есть о снижении натрия нуклеинатом хронизации воспаления.

Количество сегментоядерных нейтрофилов в крови на протяжении всего исследования достоверно не отличалось от такового при естественном течении воспаления, и динамика весьма сходная, однако отмечалась заметная тенденция к их превышению на 6-й час и отставанию на 14-е сутки. Как указывалось, количество нейтрофилов в очаге воспаления при этом меньше, и тенденция к повышению содержания нейтрофилов в крови на 6-й час может быть связана со сниженной их эмиграцией, а тенденция к уменьшению на 14-е сутки – менее выраженным гемопоэзом в этот период в связи со снижением хронизации воспаления.

Количество полиморфноядерных нейтрофилов в крови достоверно больше на 6-й час (в 2,15 раза, $p < 0,01$) и меньше на 14-е сутки (в 1,66 раза, $p < 0,01$). Это совпадает с тенденциями в отличиях сегментоядерных нейтрофилов и также свидетельствует, что повышение количества нейтрофилов в крови на 6-й час может быть связано со снижением их эмиграции в очаг, а уменьшение на 14-е сутки может быть обусловлено менее выраженным гемопоэзом в связи со снижением хронизации воспаления.

Содержание эозинофилов достоверно отличается на 10-е сутки – меньше в 3,21 раза; $p < 0,001$. Это соответствует данным в этот период по общему количеству лейкоцитов,

содержанию сегментоядерных нейтрофилов и полиморфноядерных нейтрофилов и также свидетельствует о том, что применение натрия нуклеината уменьшает хронизацию воспаления.

Содержание моноцитов в крови достоверно выше на 6-й час (в 2,1 раза, $p < 0,01$) и 7-е сутки (в 1,86 раза, $p < 0,01$) и имеет тенденцию к отставанию на 14-е – 21-е сутки, что применительно как к общему количеству лимфоцитов, так и к содержанию гранулоцитов свидетельствует об уменьшении хронизации воспаления в результате применения натрия нуклеината.

Содержание лимфоцитов в крови так же, как и моноцитов, достоверно выше на 6-й час (в 2,5 раза, $p < 0,01$) и 7-е сутки (в 1,78 раза, $p < 0,05$) и имеет тенденцию к отставанию на 14-е и 21-е сутки. Эти данные по направленности и срокам аналогичны таковым для моноцитов и тоже свидетельствуют об уменьшении хронизации воспаления в результате применения натрия нуклеината.

Исследование функциональной активности лейкоцитов периферической крови показало, что при воспалении на фоне применения натрия нуклеината динамика активности миелопероксидазы в нейтрофилах весьма сходна с таковой при естественном течении процесса, за исключением периода после 10-х суток, изменения изучаемых параметров свидетельствуют о хронизации воспаления. При этом на 21-е сутки активность МПО в нейтрофилах достоверно ниже (в 1,11 раза, $p < 0,05$), что свидетельствует о меньшей роли нейтрофилов в этот период в процессе, то есть о меньшей хронизации воспаления.

Динамика активности КФ в нейтрофилах сходна с таковой при естественном течении процесса, за исключением 3-х – 7-х и 28-х суток. При этом активность фермента значительно ниже на 6-й час (в 1,54 раза, $p < 0,001$), 5-е сутки (в 1,54 раза, $p < 0,01$) и выше на 7-е сутки (в 1,58 раза, $p < 0,01$). Поскольку снижена нейтрофильная инфильтрация очага, более низкая активность КФ на 6-й час и 5-е сутки, по-видимому, отражает меньший приток свежих нейтрофилов в эти сроки, а более высокая активность фермента на 7-е сутки – меньшую дегрануляцию.

Активность α -НАЭ в моноцитах на протяжении всего исследования достоверно не

отличается, но отмечается тенденция к превышению в период с 6-го часа по 5-е сутки и на 14-е сутки. При этом динамика изменений активности фермента в обоих случаях является весьма сходной.

Активность КФ в лимфоцитах достоверно выше на 7-е сутки (в 1,42 раза, $p < 0,05$) и ниже на 10-е сутки (в 1,41 раза, $p < 0,05$). Это объясняется тем, что при естественном течении воспаления активность КФ на 7-е сутки имеет тенденцию к снижению по сравнению с контролем, а на 10-е сутки достоверно повышена. При воспалении на фоне применения натрия нуклеината активность фермента в эти сроки не отличается от контроля. Таким образом, в период до 5-х суток динамика активности КФ в лимфоцитах в обеих сериях исследования практически не различается. Различия наблюдаются на 7-е – 10-е сутки, то есть в период хронизации воспаления. При этом происходят выраженные колебания активности КФ именно при естественном течении процесса. При воспалении на фоне действия натрия нуклеината показатели в это время находятся на уровне контроля. Достоверное повышение активности КФ в этом случае наблюдается намного позже (на 21-е сутки) и выражено меньше. Это свидетельствует о меньшей и более поздней активации лимфоцитов – эффекторов хронического воспаления, то есть о том, что применение натрия нуклеината из-за снижения активации лимфоцитов заметно препятствует хронизации воспаления.

Количество лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, во все сроки исследования несколько превышает таковое при естественном течении воспаления, а на 6-й час – достоверно (в 1,7 раза, $p < 0,05$). Последнее связано с тем, что при естественном течении воспаления наблюдается тенденция к снижению количества лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, по сравнению с контролем, а при воспалении на фоне действия натрия нуклеината – к повышению. Полученные данные свидетельствуют о том, что вовлечение лимфоцитов в предупреждение хронизации воспаления под влиянием натрия нуклеината происходит с самого начала воспалительного процесса, и в начальные сроки процесса это выражается не в угнетении, а в активации лимфоцитов. За исключением 6-го часа, динамика изменений количества

лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, в обеих сериях исследования является очень сходной.

В целом обращает на себя внимание тот факт, что сходство динамики изменений активности ферментов в обеих сериях исследования более характерно для начального, острого, периода воспаления и меньше, а то и не характерно для более поздних сроков, в которые продолжающиеся изменения активности ферментов свидетельствуют о хронизации воспаления.

Таким образом, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса функциональная активность нейтрофилов ниже. Как указывалось, нейтрофилы являются эффекторами острого воспаления, при хроническом воспалении вовлекаются мало, и усиленное их вовлечение при хроническом воспалении способствует прогрессированию процесса. Соответственно, снижение их эмиграции и функциональной активности при вторично хроническом воспалении на фоне действия натрия нуклеината является положительным и свидетельствует о снижении хронизации процесса под влиянием препарата.

Функциональная активность лимфоцитов и моноцитов в ранние сроки вторично хронического воспаления, соответствующие его острому периоду, выше, а в более поздние сроки ниже. Усиленная против естественного течения воспаления функциональная активность моноцитов и лимфоцитов в ранние сроки воспаления обеспечивает более эффективную элиминацию флоггена и репарацию, в связи с чем хронизация воспаления уменьшается, что проявляется в снижении дальнейшего вовлечения лейкоцитов в процесс.

Как видно, применение натрия нуклеината больше сказывается на функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов и меньше – моноцитов. Изменения функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов во многом связаны с активацией лейкопоза, миграции лимфоцитов и поступлением в кровь новых лейкоцитов, что согласуется с известными эффектами препарата. Вместе с тем, применительно к моноцитам известно, что натрия нуклеинат стимулирует фагоцитарную активность макрофагов [20].

В последнее время в экспериментах на мышах установлено, что натрия нуклеинат

угнетает развитие сепсиса, вызванного липополисахаридом *E. coli*, и при этом наблюдается снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. Одновременно продемонстрировано уменьшение продукции цитокинов (фактора некроза опухоли, интерферона- γ и интерлейкина-6) моноцитами человека, стимулированными липополисахаридами *in vitro* [13]. Также показано, что натрия нуклеинат является эффективным ингибитором окислительного взрыва в моноцитах человека *in vitro* [14]. Учитывая роль активных форм кислорода и цитокинов, продуцируемых моноцитами/макрофагами, в персистирующем повреждении тканей при хроническом воспалении, можно предположить, что натрия нуклеинат уменьшает хронизацию воспаления также путем снижения выработки мононуклеарами активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов на определенном этапе процесса.

Литература

1. Гусев Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 1. Общая характеристика процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 4. – С. 3–14.
2. Гусев Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 2. Эволюционные аспекты / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2013. – № 1. – С. 3–14.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К. : Полиграфия Плюс, 2010. – 604 с.
4. Клименко Н.А. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко. – Харьков : ХНМУ, 2010. – 88 с.
5. Клименко Н.А. Роль воспаления в патологии / Н.А. Клименко // Загальна патологія та патол. фізіологія. – 2010. – № 2. – С. 20–21.
6. Cytokine molecular biology: a practical approach / ed. by F. Balkwill. – Oxford: Oxford University Press, 2011. – 202 p.
7. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии : руководство для врачей / Д.Н. Маянский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 462 с.
8. Молекулярные механизмы воспаления : учебник / под ред. В.А. Черешнева. – Екатеринбург, 2010. – 261 с.
9. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation / M.A. Ingersoll, A.M. Platt, S. Potteaux, G.J. Randolph // Trends Immunol. – 2011. – Vol. 32, № 10. – P. 470–477.
10. Shapiro H. Macrophages, meta-inflammation, and immuno-metabolism / H. Shapiro, A. Lutaty, A. Ariel // Scientific World J. – 2011. – Vol. 11. – P. 2509–2529.
11. Wynn T.A. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis / T.A. Wynn, L. Barron // Semin. Liver Dis. – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 245–257.
12. Одинец Ю.В. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в комплексной терапии воспалительных заболеваний инфекционного генеза, не сопровождающихся нейтропенией / Ю.В. Одинец, И.А. Клименко, А.Н. Шевченко // Врач. практика. – 2004. – № 5. – С. 32–42.
13. Jukić T. A tetrahydrophthalazine derivative «sodium nucleinate» exerts a potent suppressive effect upon LPS-stimulated mononuclear cells in vitro and in vivo / T. Jukić, M. Abidov, A. Ihan // Coll. Antropol. – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 1219–1223.

14. Jukić T. Tetrahydrophthalazine derivative «sodium nucleinate» exert its anti-inflammatory effects through inhibition of oxidative burst in human monocytes / T. Jukić, A. Ihan, D. Jukić // Coll. Antropol. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 409–412.

15. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. – М. : Бином, 2008. – 239 с.

16. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. 1. Клетки и цитокины – участники воспаления / Н.М. Бережная // Онкология. – 2009. – № 1. – С. 6–17.

17. Билибин Д.П. Патологические и патоморфологические аспекты острого и хронического воспаления: учеб.-метод. пособие / Д.П. Билибин, И.И. Бабиченко, Н.А. Ходорович. – М. : Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2003. – 36 с.

18. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2010. – 1216 с.

19. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 364 с.

20. Возможные механизмы регуляции апоптоза нейтрофилов при аллергическом воспалении / Е.Г. Моисеева, А.В. Пасечник, Г.А. Дроздова, В.А. Фролов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – № 3. – С. 273–275.

О.М. Шевченко, Л.І. Коваленко

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ НАТРІЮ НУКЛЕІНАТУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

У роботі встановлено, що застосування натрію нуклеїнату при вторинно хронічному запаленні призводить до зменшення інфільтрації запальної тканини гранулоцитами протягом усього періоду дослідження. Інфільтрація моноцитами і лімфоцитами в більш ранні терміни посилюється, а в більш пізні терміни знижується, що свідчить про зменшення хронізації запалення. Зміни клітинного складу вогнища запалення на його периферії під впливом натрію нуклеїнату відповідають таким в центрі, проте менш виражені. При запаленні на тлі застосування натрію нуклеїнату в порівнянні з природним перебігом процесу в ранні терміни відбувається більше вимивання клітин з кісткового мозку в кров, більш виражена, а в більш пізні терміни менш виражена активація гемопоєзу. Лейкоцитарна реакція периферичної крові в більш ранні терміни виражена більше, а в більш пізні терміни – менше. Функціональна активність нейтрофілів периферичної крові, за даними активності маркерних ферментів, менша. Активність моноцитів і лімфоцитів в більш ранні терміни запалення вища, а в більш пізні – нижча. Отримані результати вказують на можливість і доцільність використання натрію нуклеїнату для профілактики хронічного запалення.

Ключові слова: вторинне хронічне запалення, периферична кров, натрію нуклеїнат.

A.N. Shevchenko, L.I. Kovalenko

PATHOGENIC JUSTIFICATION TO USE OF SODIUM NUCLEATE FOR THE PROPHYLAXIS OF CHRONIC INFLAMMATION

Found that the use of sodium nucleate in secondary chronic inflammation leads to a reduction in inflamed tissue infiltration by granulocytes during the study period. Infiltration of monocytes and lymphocytes in the earlier periods increases, and at a later date is reduced, indicating a decrease in chronic inflammation. Changes in the cellular composition of the inflammatory focus on its periphery under the influence of sodium nucleinate correspond to those in the center, but less pronounced. When inflammation during treatment with sodium nucleate compared with the natural course of the process of leaching occurs more cells from the bone marrow into the blood in the early stages, more pronounced, and at a later date – less pronounced activation of hematopoiesis. Leukocyte response of peripheral blood at an earlier date is expressed more and at a later date – less. Functional activity of peripheral blood neutrophils, according to the activity of marker enzymes downward. Monocytes and lymphocytes in the earlier periods of inflammation above, and at a later date – below. The results indicate the feasibility of using sodium nucleinate for preventing chronic inflammation.

Key words: secondary chronic inflammation, peripheral blood, sodium nucleinate.

Поступила 23.06.14

УДК 616.127-005.8-092.18-092.4

Т.В. Шканд, Н.А. Чиж, О.В. Наумова, Б.П. Сандомирский*
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков
**Харьковский национальный медицинский университет*

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЗОНЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕКРОЗЕ МИОКАРДА У КРЫС

На трех моделях некроза сердечной мышцы в ядрах клеток миокарда проведено цитохимическое определение белка р53 как одного из маркеров апоптоза. Установлено, что во всех исследуемых группах отмечается экспрессия р53 в части клеток воспаления и фибробластов очагов формирующейся соединительной ткани (крупных при ишемическом повреждении и криодеструкции, мелких при диффузном токсическом действии). Наиболее высокие показатели процентного содержания р53-позитивных ядер отмечены в группе после крионекроза, и значение этого показателя находилось в прямой зависимости от длительности криоповреждения сердца. В отличие от предыдущего фактора введение токсических доз адреналина способствовало появлению самых низких значений процентного содержания р53-позитивных ядер. Ишемический некроз сердца приводил к двухэтапному подъему процентного содержания р53-позитивных ядер в миокарде.

Ключевые слова: адреналин, ишемия, криодеструкция, некроз миокарда.

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место в структуре смертности, при этом на долю ишемической болезни сердца приходится примерно половина смертельных исходов. За последние годы в Украине показатель заболеваемости инфарктом миокарда существенно не изменился и остается на достаточно высоком уровне [1].

Экспериментальные и клинические исследования инфаркта миокарда нацелены на более детальное изучение патогенетических механизмов данной патологии с целью подбора научно-обоснованных терапевтических и профилактических мероприятий.

Как известно, в острой фазе инфаркта миокарда при гибели кардиомиоцитов, наряду с некрозом, немаловажную роль играет апоптоз, который приводит к образованию апоптотических тел без активации воспалительной реакции [2–4]. Ключевым моментом в блокировании клеточного цикла и индукции апоптоза является экспрессия р53, который служит фактором транскрипции для р21 – ингибитора G1-фазы клеточного цикла и для ряда проапоптотических белков [5]. Показатель цитохимического определения белка р53

в ядре клеток миокарда – один из критериев оценки состояния апоптоза.

До настоящего времени остаются во многом не ясны клеточные и молекулярные механизмы апоптотических изменений, происходящих как в зоне инфаркта и пограничной зоне, так и в миокарде, удаленном от участка некроза. Очаговая локализация апоптотически измененных кардиомиоцитов в периинфарктной зоне способна привести к расширению поврежденного миокарда [6, 7]. Поэтому исследования, направленные на изучение периинфарктной зоны и прогнозирование степени апоптотически поврежденных участков миокарда, являются актуальными.

Цель работы – изучить цитодеструктивные процессы в миокарде при экспериментальном некрозе.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 105 белых половозрелых беспородных крысах массой 200–250 г. Оперативные вмешательства проведены под эфирным ингаляционным наркозом на спонтанном дыхании. Ишемический некроз миокарда моделирован путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии проленовой нитью № 6.0 на границе верхней и средней трети со-

© Т.В. Шканд, Н.А. Чиж, О.В. Наумова, Б.П. Сандомирский, 2014

суда [8–10]. Криовоздействие на стенку левого желудочка осуществлено азотным инструментом с диаметром аппликатора 3 мм при температуре рабочей поверхности аппликатора 195 °С [11–13]. Для формирования токсического поражения миокарда подкожно вводили адреналин в дозе 0,5 мг/100 г животного с предварительной инъекцией кетамина (3,25 мг/100 г животного) внутривенно [14].

Методом случайной выборки экспериментальных животных разделили на четыре группы: 1-я – интактные – 5 особей; 2-я в подвергнутые криодеструкции в течение 15 с (подгруппа А) и 30 с (подгруппа Б) – по 25 особей; 3-я – с перевязкой коронарной артерии и 4-я – с введением адреналина, обе также по 25 особей.

Из эксперимента животных выводили через 1 ч, на 1-е, 7-е, 14-е и 30-е сутки путем декапитации под эфирным наркозом согласно принципам биоэтики, изложенным в Хельсинской декларации и Законе Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№ 1759 VI от 15.12.2009). Экспериментальные методики утверждены комиссией по биоэтике ИПКиК НАН Украины.

Электрокардиографические показатели регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Полиспектр-8/В» («Нейрософт», Россия).

Морфологическое исследование проводили на гистологических срезах левого желудочка сердца, окрашенных гематоксилином и эозином, по ван Гизон. Непрямым иммунопероксидазным методом с системой визуализации DAKO EnVision (Дания) определяли экспрессию p53 в ядрах кардиомиоцитов. Количественная оценка интенсивности иммуногистохимической реакции осуществлялась путем определения процентного содержания p53-позитивных ядер кардиомиоцитов по отношению к общему количеству ядер кардиомиоцитов в поле зрения с последующей обработкой полученных результатов методами вариационной статистики. Препараты изучали на микроскопе Olympus BX-41 (Япония).

Результаты и их обсуждение. Исследование ЭКГ показало, что у крыс всех групп перед операцией был правильный синусовый ритм, отсутствовали нарушения проводимости и изменения в комплексе QRS-T (рис. 1).

У животных после криовоздействия на сердце продолжительностью 15 с на 1-е сутки

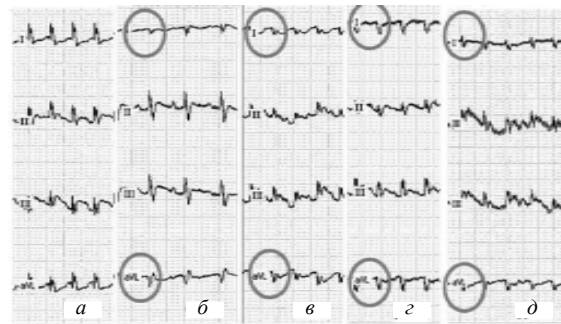


Рис. 1. Исследование ЭКГ через 1 сутки после оперативных вмешательств: а – норма; б – перевязка левой коронарной артерии; в – криодеструкция сердца 15 с; г – криодеструкция сердца 30 с; д – введение адреналина

отмечали снижение амплитуды зубцов R, появление $q \leq 1/4R$ и отрицательных зубцов T в I и avL-отведениях, что свидетельствовало о развитии переднебокового субэпикардального некроза миокарда. При увеличении времени криовоздействия на сердце до 30 с увеличивалась глубина повреждения сердца. На ЭКГ регистрировали зубец Q и элевацию сегмента ST в I и avL-отведениях, что свидетельствовало о развитии трансмурального некроза миокарда.

Аналогичные изменения на ЭКГ с формированием трансмурального некроза миокарда регистрировали у животных после перевязки левой коронарной артерии.

Через одни сутки после введения адреналина на ЭКГ у крыс регистрировали зубец Q и элевацию сегмента ST в I и avL-отведениях, что также свидетельствовало о наличии у животных этой группы трансмурального переднебокового некроза миокарда.

При анализе гистологического материала миокарда выявлено, что у интактных животных сарколемма кардиомиоцитов с четкими границами, ядра хорошо видны, удлиненно-овальной формы, цитоплазма некоторых кардиомиоцитов насыщенно окрашена. Экспрессия p53 в кардиомиоцитах не выявлялась.

В экспериментальных группах в зонах повреждения миокарда левого желудочка и в прилегающей зоне при рутинных гистологических окрасках встречались кардиомиоциты, содержащие увеличенные, набухшие ядра, состоящие из скоплений разнокалиберных округлых, различной степени конденсации «теллец», окруженных мембраной, кардиомиоциты в состоянии апоптоза.

Иммуногистохимически в группе ишемического некроза через 1 час после перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии в стенке левого желудочка определяли локус миокарда со слабо или умеренно выраженной внутриядерной экспрессией p53 в части кардиомиоцитов в виде коричневого окрашивания их ядер; процентное содержание p53-позитивных ядер составляло (13,08±0,42) %, таблица.

Содержание p53-позитивных ядер кардиомиоцитов в миокарде, прилежащем к зоне некроза, (M±m) %

Группа	Содержание в сроки наблюдения				
	1 ч	1-е сут	7-е сут	14-е сут	30-е сут
1-я (ишемический некроз)	13,08±0,42	2,44±0,19	5,04±0,27*	11,48±0,39*	21,96±0,51*
2-я А (криодеструкция 15 с)	4,04±0,24	6,4±0,30**	6,8±0,31	9,68±0,37**	17,56±0,47**
2-я Б (криодеструкция 30 с)	9,08±0,36^	11,68±0,40**^	14,24±0,43**^^	17,36±0,47**^^	29,44±0,56**^^
4-я (введение адреналина)	1,52±0,15 [∞]	1,84±0,17**^	4,24±0,25** [∞]	6,2±0,30** [∞]	22,12±0,51** [∞]

Примечание. p<0,05: * по сравнению с предыдущим сроком; # по сравнению с ишемическим некрозом в аналогичный срок; ^ по сравнению с криодеструкцией 15 с и [∞] 30 с.

На 1-е сутки после перевязки коронарной артерии в сердечной мышце развивались дистрофические изменения мышечных волокон и их некроз. Зона повреждения распространялась на всю толщину миокарда левого желудочка по ходу кровоснабжения лигированного сосуда, что свидетельствовало о развитии переднебокового трансмурального некроза миокарда. В зоне инфаркта экспрессию p53 не выявляли, по периферии зоны некроза определяли группы кардиомиоцитов со слабо или умеренно выраженной экспрессией p53 (рис. 2).

На 7-е сутки некротизированная ткань подвергалась активной резорбции макрофа-

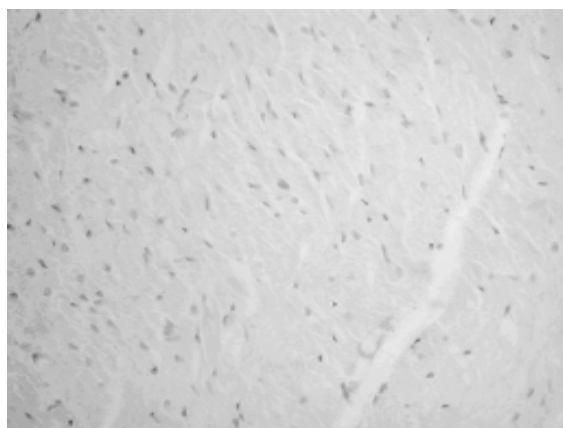


Рис. 2. Экспрессия p53 в кардиомиоцитах зоны острой ишемии миокарда. Группа ишемического некроза, 1-е сут. Система визуализации DAKO EnVision, ×400

гами. В периинфарктной зоне по сравнению с предыдущим сроком достоверно нарастало процентное содержание p53-позитивных ядер, которое составляло (5,04±0,27) %. Экспрессия ядрами p53 слабо или умеренно выражена и встречалась в отдельных группах кардиомиоцитов. В зоне ишемического повреждения в отдельных клетках формирующейся грануляционной ткани определяли положительную иммуногистохимическую реакцию на p53.

На 14-е сутки эксперимента увеличивалось количество кардиомиоцитов с внутриядерной экспрессией p53 в периинфарктной зоне, их содержание составляло (11,48±0,39) %, что достоверно выше, чем в предыдущем сроке. В сформированной грануляционной ткани обнаруживали клетки с выраженной экспрессией p53 в ядрах (рис. 3).

К 30-м суткам количество кардиомиоцитов с внутриядерной экспрессией p53 продолжало увеличиваться (таблица). В зоне сформированной соединительной ткани встречались апоптозно измененные фибробласты.

После воздействия на сердце низкими температурами сразу формировалась зона реактивного воспаления. На 1-е сутки после криовоздействия на сердце в течение 15 с отмечали зону некроза, которая на поверхности эпикарда повторяла размеры криоаппликатора и по глубине распространялась до 1/2 толщины стенки левого желудочка, что подтверждало формирование у крыс субэпикардального некроза миокарда. Через 1 час от начала эксперимента в зоне некроза экспрессии p53 не обнаружено, в прилежащих отделах миокарда содержание p53-позитивных ядер составляло (4,04±0,24) %, к 1-м суткам оно достоверно повышалось до (6,4±0,30) % (таблица). Экспрессия p53 обнаруживалась в ядрах отдельных кардиомиоцитов и носила слабо или умеренно выраженный характер (рис. 4, а).

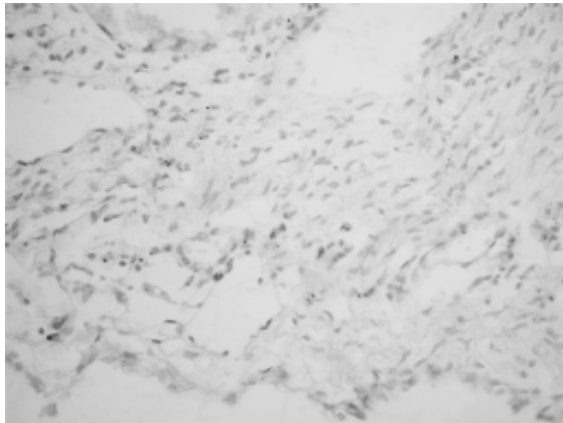


Рис. 3. Экспрессия p53 в клетках грануляционной ткани. Группа ишемического некроза, 14-е сут. Система визуализации DAKO EnVision, $\times 400$

Через 7 суток у животных этой группы наблюдали четко выраженную зону демаркационного воспаления с дилатацией сосудов и скоплением нейтрофилов, ограничивающую очаги деструкции пучков кардиомиоцитов. Как и в предыдущем сроке, в зоне миокарда, прилежащей к очагу некроза, определялись отдельные кардиомиоциты с внутриядерной экспрессией p53. Содержание их достоверно не изменялось и составило $(6,8 \pm 0,31) \%$.

На 14-е сутки в зоне криовоздействия воспалительная реакция сменялась процессами фибротизации с формированием рыхлой соединительной ткани. На месте погибших кардиомиоцитов начинал формироваться соединительнотканый каркас с большим количеством фибробластов в стадии коллагенообразования. Сохранялось полнокровие микрососудов. Содержание p53-позитивных ядер увеличилось в 1,5 раза по сравнению с

предыдущим сроком (таблица). Отмечена выраженная и распространенная экспрессия p53 в клеточных элементах сформированной грануляционной ткани, замещающей очаг некроза.

К 30-м суткам в миокарде, прилежащем к формирующемуся рубцу, продолжало нарастать содержание p53-позитивных ядер – $(17,56 \pm 0,47) \%$, достоверно превышая значение в предыдущем сроке.

После криповреждения сердца в течение 30 с формировался трансмуральный некроз миокарда с участками полной деструкции мышечных волокон, дилатацией сосудов и стазом в них, клеточной инфильтрацией всего поперечника боковой стенки левого желудочка. Через 1 час в зоне некроза экспрессии p53 не обнаружено, в прилежащем миокарде содержание p53-позитивных ядер кардиомиоцитов составляло $(9,08 \pm 0,36) \%$.

К 1-м суткам количество ядер кардиомиоцитов, экспрессирующих p53, достигало $(11,68 \pm 0,40) \%$. В зоне некроза иммуногистохимическая реакция была негативной (рис. 4, б).

На 7-е сутки в зоне грануляционной ткани в отдельных клетках наблюдалась экспрессия ядер p53, в прилежащем миокарде процентное содержание p53-позитивных ядер достоверно превышало этот показатель по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

К 14-м суткам содержание p53-позитивных ядер кардиомиоцитов в прилежащем к зоне регенерата миокарде продолжало достоверно нарастать и составляло $(17,36 \pm 0,47) \%$, в новообразованной соединительной ткани экспрессия p53 визуализировалась в ядрах некоторых фибробластов.

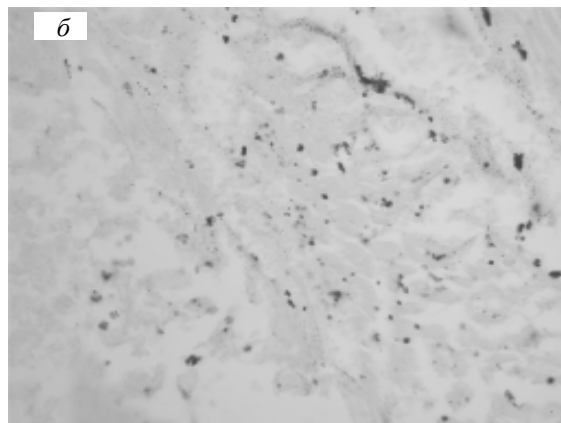
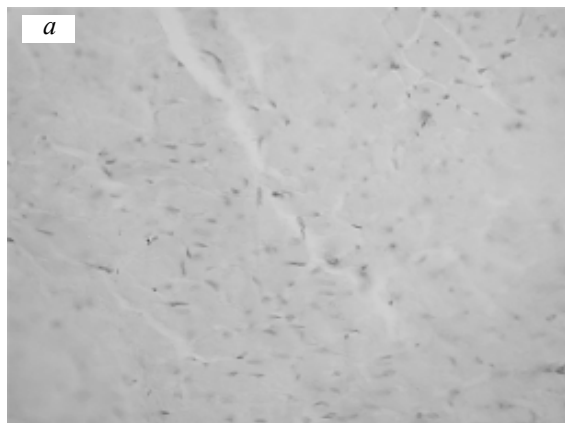


Рис. 4. Экспрессия p53 в кардиомиоцитах миокарда, прилежащего к зоне некроза. Группа крионекроза в течение 15 (а) и 30 (б) с, 1-е сут. Система визуализации DAKO EnVision, $\times 400$

К 30-м суткам в зоне, прилежащей к пласту регенерата, процентное содержание p53-положительных ядер достоверно превышало этот показатель в предыдущем сроке наблюдения (таблица).

При моделировании некроза миокарда путем подкожного введения адреналина наблюдали иную картину миокарда. Через 1 час после начала эксперимента в миокарде всех отделов сердца встречались немногочисленные кардиомиоциты со слабо выраженной внутриядерной экспрессией p53.

На 1-е сутки наблюдения отмечали поражения всей стенки левого желудочка. Мелкие очаги некроза с лейкоцитарной инфильтрацией диффузно распространялись как со стороны эндокарда, так и эпикарда, концентрируясь вокруг мелких артериальных сосудов миокарда. Участки неповрежденных пучков мышечных волокон чередовались с очагами некроза, и, как следствие, формировался трансмуральный некроз миокарда. Процентное содержание p53-положительных ядер к 1-м суткам достоверно не изменялось по сравнению с предыдущим сроком (таблица, рис. 5).

На 7-е сутки картина поражения миокарда приобретала более распространенный характер. В зоне очагов поражения наблюдали ярко выраженную воспалительную реакцию, проявляющуюся лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией, геморрагиями и стазом в сосудах. На срезах левого желудочка обнаружены изменения, характерные для некроза: набухание и глыбчатость цитоплазмы, отсутствие сарколеммы, лизис ядер, а в некоторых случаях – полное их отсутствие.

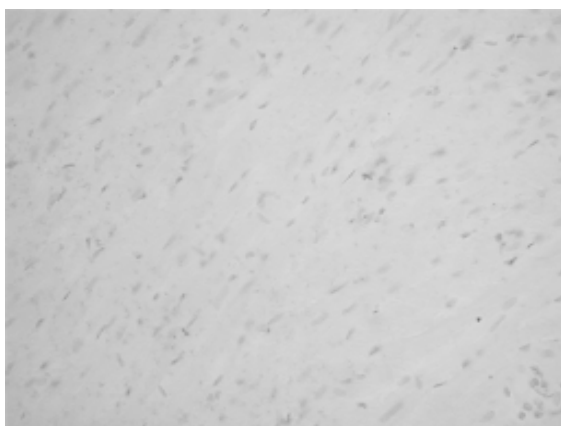


Рис. 5. Экспрессия p53 в кардиомиоцитах миокарда при диффузном токсическом воздействии, 1-е сут. Система визуализации DAKO EnVision, $\times 400$

На 14-е сутки после введения адреналина у крыс отмечали явления продолжающейся воспалительной реакции в миокарде левого желудочка. Лейкоцитарная инфильтрация наблюдалась по всей толщине левого желудочка. В области кровеносных сосудов по направлению к периферии намечались структурные линии рыхлой соединительной ткани в виде тяжей с наличием фибробластов. Во всех отделах миокарда несколько нарастало количество апоптозно измененных клеток, содержание p53-положительных ядер достоверно увеличивалось по сравнению с предыдущим сроком и достигало $(4,24 \pm 0,25) \%$. Та же тенденция сохранялась и к 30-м суткам эксперимента, содержание p53-положительных ядер составляло $(22,12 \pm 0,51) \%$, что достоверно выше значения в предыдущем сроке. Начиная с 7-дневного срока в формирующихся очагах соединительной ткани отмечалась экспрессия p53 в отдельных ее клеточных элементах.

По данным литературы, ни один из существующих критериев и методических подходов в идентификации апоптотической смерти клеток не обладает абсолютной специфичностью и надежностью [15]. Белок p53 в ядрах клеток миокарда является лишь цитоморфологическим показателем, указывающим на возможный проапоптотический характер соответствующих изменений в миокарде. Для более полного и однозначного вывода об апоптотном состоянии клетки наряду с изучением цитоморфологических изменений клетки необходимо исследовать биохимическую дифференцировку апоптоза и провести анализ структуры ДНК.

Тем не менее, анализируя полученные данные, можно отметить, что во всех исследуемых группах отмечается экспрессия p53 в части клеток воспаления и фибробластов очагов формирующейся соединительной ткани (крупных при ишемическом повреждении и криовоздействии, мелких при диффузном токсическом действии).

В первом сроке эксперимента в зоне ишемического повреждения миокарда высокое процентное содержание p53-положительных ядер обусловлено, по-видимому, тем, что острая ишемия в ранние сроки, когда кардиомиоциты еще остаются жизнеспособными, стимулирует развитие проапоптотических изменений. Без устранения причины, вызвавшей

ишемию миокарда, к концу 1-х суток гибель кардиомиоцитов осуществляется только путем некроза, что подтверждается негативным характером иммуногистохимической реакции на p53 в них. В последующие сроки эксперимента в перинфарктной области процентное содержание p53-позитивных ядер в кардиомиоцитах постепенно нарастает, достигая максимального значения к концу эксперимента, что обусловлено, по-видимому, нарастающими дисметаболическими процессами в гипертрофированных кардиомиоцитах, развивающимися в условиях хронической гипоксии и фиброза межмышечной стромы.

При повреждении миокарда вследствие криовоздействия наблюдается достоверный рост процентного содержания p53-позитивных ядер на всем протяжении эксперимента, причем значения этого показателя, как правило, достоверно превышают аналогичные в других исследуемых группах, а наиболее высокие показатели отмечаются в группе криовоздействия в течение 30 с.

В группе диффузного токсического воздействия с распространенными некротическими изменениями кардиомиоцитов значения процентного содержания p53-позитивных ядер в первые четыре срока относительно не-

велики по сравнению с другими исследуемыми группами, однако к окончанию эксперимента показатель становится сопоставим со значениями его в этом же сроке в других группах, что связано, по-видимому, с тяжелыми метаболическими нарушениями, возникающими в кардиомиоцитах в условиях развивающегося диффузного сетчатого кардиосклероза.

Выводы

Использование низких температур при моделировании некроза миокарда способствовало наиболее высокому росту процентного содержания p53-позитивных ядер кардиомиоцитов, напрямую зависящего от длительности криовоздействия.

Высокая экспрессия p53 при ишемическом некрозе миокарда проходила в два этапа: в первые часы из-за ишемического повреждения клеток, а через 7 суток из-за дисметаболических процессов в гипертрофированных кардиомиоцитах.

На протяжении эксперимента в группе диффузного токсического воздействия адреналином процентное содержание p53-позитивных ядер было самым низким и только к 30-м суткам стало сопоставимым со значениями его в этом же сроке в других группах.

Литература

1. Коваленко В.М. Профілактика та лікування інфаркту міокарда в Україні / В.М. Коваленко // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 4. – С. 7–13.
2. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent / S. Guerra, A. Leri, X. Wang [et al.] // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85, № 9. – P. 856–866.
3. Дыниик О.Б. Апоптоз и инфаркт миокарда: роль стволовых клеток в регенерации сердечной мышцы / О.Б. Дыниик, В.Н. Залесский // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 127–131.
4. Ушаков А.В. Апоптоз кардиомиоцитов при ишемии и инфаркте миокарда // А.В. Ушаков, И.Я. Горянская // Серце і судини. – 2012. – № 2. – С. 102–111.
5. Caelles C. p53-dependent apoptosis in the absence of transcriptional activation of p53-target genes / C. Caelles, A. Helmberg, M. Karin // Nature. – 1994. – Vol. 370. – P. 220–223.
6. Сторожаков Г.И. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности / Г.И. Сторожаков, Д.Б. Утешев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 131–134.
7. Кругляков П.В. Клеточная терапия инфаркта миокарда / П.В. Кругляков, И.Б. Соколова, Д.Г. Польшцев // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 6. – С. 521–527.
8. Биотехнологические принципы формирования экспериментального некроза миокарда / А.Г. Бабаева, Т.В. Шканд, Н.А. Чиж [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 11–15.
9. Влияние аутотрансплантации различных клеток костного мозга на функциональное состояние миокарда кролика после инфаркта / В.В. Давыденко, А.А. Матюков, Н.В. Цупкина [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 52–61.

10. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс / Н.Н. Дремина, И.А. Шурыгина, Е.Л. Лушникова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.
11. Моделирование некроза миокарда с помощью криотехнологии / И.В. Слета, Н.А. Чиж, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский // Биотехнология. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 73–79.
12. A novel model of cryoinjury-induced myocardial infarction in the mouse: a comparison with coronary artery ligation / Ewout J. van den Bos, Barend m.E. Mees, Monique C. de Waard [et al.] // J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289. – P. 1291–1300.
13. Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis / C.E. Murry, R.W. Wiserman, S.M. Schwartz [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98, № 11. – P. 2512–2523.
14. Пат. 2286606 РФ, МПК G 09 B 23/28. Способ моделирования очаговых повреждений миокарда / Богородская С.Л., Голубев С.С., Микашова Л.Б.; заявл. 22.03.2005; опубл. 27.10.2006. Бюл. № 30.
15. Манских В.Н. Морфологические методы верификации и количественной оценки апоптоза / В.Н. Манских // Бюл. сибирской медицины. – 2004. – № 1. – С. 63–70.

Т.В. Шканд, М.О. Чиж, О.В. Наумова, Б.П. Сандомирский

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОДЕСТРУКТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ЗОНІ ПОШКОДЖЕННЯ ПРІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕКРОЗІ МІОКАРДА У ЩУРІВ

На трьох моделях некрозу серцевого м'яза в ядрах клітин міокарда проведено цитохімічне визначення p53 як одного з маркерів апоптозу. Встановлено, що в усіх досліджуваних групах відзначається експресія p53 в частині клітин запалення і фібробластів осередків сполучної тканини (великих при ішемічному ушкодженні і кріодеструкції, дрібних при дифузній токсичній дії), що формується. Найбільш високі показники апоптотичного індексу відмічені в групі після кріонекрозу, і значення цього показника знаходилося в прямій залежності від тривалості кріоушкодження серця. На відміну від попереднього чинника введення токсичних доз адреналіну сприяло появі найнижчих значень апоптотичного індексу. Ішемічний некроз серця призводив до двохетапного підйому апоптотичного індексу в міокарді.

Ключові слова: адреналін, ішемія, кріодеструкція, некроз міокарда.

T.V. Shkand, N.A. Chizh, O.V. Naumova, B.P. Sandomirskiy

CHARACTERISTICS OF CYTODESTRUCTIVE PROCESSES IN DAMAGE ZONE AT EXPERIMENTAL MYOCARDIAL NECROSIS IN RATS

In this research we performed cytochemical identification of p53 as a marker of apoptosis in three models of myocardial necrosis in nuclei of myocardium cells. According to the findings we revealed that in all groups the expression of p53 was noted in the cells of inflammation and fibroblasts of foci of the formed connective tissue (large at ischemic damage and cryoablation, small at diffuse toxic effect). The highest rates in percentage of p53-positive nuclei were found in the patients after cryonecrosis, and the value of this index directly depended on the duration of heart cryodamage. In contrast to the previous factor the administration of toxic doses of adrenaline contributed to the appearance of the lowest values in percentage of p53-positive nuclei. Ischemic heart necrosis led to a two-stage rise in the percentage of p53-positive nuclei in myocardium.

Key words: adrenaline, ischemia, cryosurgery, myocardial necrosis.

Поступила 14.04.14

ТЕРАПІЯ

УДК 615.225:616.12-008.331.1

О.В. Герасименко

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРИЗНАЧЕНЬ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ ТА ІРАКУ

Проаналізовано 80 історій хвороб пацієнтів з АГ: 40 з України та 40 з Іраку. Монотерапія призначена 47,5 % хворих 1-ї групи та 45,0 % – 2-ї, комбінована – по 47,5 % в обох групах. Антигіпертензивна терапія не призначалася 5 % хворих з України та 8 % із Іраку. В якості монотерапії пацієнтам до 55 років найчастіше призначалися іАПФ та БРА, що відповідає стандартам, а також бета-блокатори, що обґрунтовано наявністю ІХС і ХСН. Пацієнтам від 55 років доцільні препарати (антагоністи кальцію та діуретики) в Україні не призначають, в Іраку кількість призначень незначна. У 10,5 % хворих з України та 15,8 % з Іраку виявлені недоцільні комбінації. Рациональна терапія призначається в Україні 63,6 % хворих до 55 років і 55,0 % від 55, в Іраку відповідно 44,4 та 42,0 %. Для лікування супутньої патології в Україні застосовують необґрунтовано багато призначень метаболічної терапії. Зроблено висновок, що практичні лікарські призначення антигіпертензивної терапії повинні відповідати сучасним рекомендаціям, однак майже у половини хворих як в Україні, так і в Іраку виявлені певні недоліки.

Ключові слова: антигіпертензивна терапія, стандарти терапії, призначення препаратів.

Сучасні підходи до вибору антигіпертензивного препарату в стандартних схемах терапії зумовлені оновленим поглядом на мету лікування – це не тільки стійке зниження артеріального тиску, але й вплив на патогенетичну ланку та зниження кількості ускладнень артеріальної гіпертензії (АГ) і смертності [1–3]. Ті антигіпертензивні препарати, що знижують артеріальний тиск (АТ), однак не впливають на механізми розвитку захворювання чи мають багато побічних дій, не є препаратами «першої лінії». Згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESH) 2013 р. і Протоколами надання медичної допомоги Україні 2012 р. препаратами вибору для лікування АГ є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), бета-блокатори, діуретики та антагоністи кальцію. Препаратами «другої лінії» є агоністи імідазолінових рецепторів, альфа-адреноблокатори, центральні вазодилататори, блокатори альдостеронових рецепторів, прямі інгібітори реніну, алкалоїди раувольфії, центральні альфа-2-агоністи [1, 3].

© О.В. Герасименко, 2014

В національних рекомендаціях Великобританії (BHS) 2011 р. пропонується віднести бета-блокатори до терапевтичних засобів «другої лінії» і використовувати їх у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) в якості антиангінальної терапії та у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Пацієнтам до 55 років слід призначати препарати групи А (іАПФ і БРА) та групи В (бета-блокатори), а пацієнтам віком від 55 років рекомендовані препарати групи С (антагоністи кальцію) та групи D (діуретики) [4].

Метою дослідження було порівняння лікарських призначень антигіпертензивних препаратів в Україні та Іраку, аналіз прихильності лікарів дотримуватися стандартів терапії та розробка рекомендацій стосовно її корекції з урахуванням можливої взаємодії лікарських препаратів.

Матеріал і методи. Для аналізу відбрали історії хвороб пацієнтів з АГ із двох країн, розташованих на різних континентах, – України (Європа) та Іраку (Азія), бо поширеність цієї хвороби в них є дуже високою. Так, за-

хворюваність в Україні згідно із статистичними даними складає 32,2 % населення [1], однак за даними [5] навіть 36,3 %. Статистика мінздраву в Іраку останні роки відсутня, але за даними невеликих локальних досліджень на АГ в країні страждає 46,1 % населення [6]. Досліджені були розподілені на дві групи. У 1-шу групу увійшло 40 історій хвороб, що були отримані із терапевтичного стаціонара м. Харкова (Україна); у 2-гу – 40 історій хвороб із терапевтичного відділення багато-профільної лікарні м. Багдада (Ірак). Дані, отримані з лікарень та історій хвороб, були рандомізовані. Проведений аналіз антигіпертензивної моно-, комбінованої та додаткової терапії. Отримані дані статистично оброблені.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що обидві групи були ідентичними за віком, статтю, середнім рівнем АТ, наявністю супутніх захворювань, працевлаштованістю та місцем проживання (місто чи село), табл. 1.

При аналізі лікарських призначень виявлено, що монотерапія була призначена 19 (47,5 %) хворим 1-ї групи та 18 (45 %) – 2-ї. Комбінована терапія відповідно була у 19 (47,5 %) хворих 1-ї групи та 19 (47,5 %) – 2-ї. Однак не всім хворим призначалася антигіпертензивна терапія «першої лінії»: 2 хворих (5 %) на АГ з України та 3 (7,5 %) з Іраку взагалі не отримували жодного препарату з груп ABCD,

що рекомендовані для лікування АГ. Цим хворим були призначені такі препарати, як корвалтаб, магнію сульфат, дибазол, папаверин, адельфан та раунатин. Згідно з даними [5] в Україні 12,8 % хворих на АГ призначаються тільки препарати «другої лінії».

В якості монотерапії найбільш часто призначалися препарати групи А (іАПФ і БРА): в Україні 73,65 % хворих, в Іраку – 50 % хворих. Друге місце за частотою призначень зайняли бета-блокатори: 26,35 та 22,2 % хворих відповідно в Україні та Іраку. Щодо препаратів груп С і D, то вони взагалі не призначалися в якості монотерапії пацієнтам в Україні. В Іраку антагоністи кальцію призначалися 11,0 % хворих, діуретики – 16,6 % (рис. 1).

Дійсно, препарати групи А показані в якості монотерапії «першої лінії» пацієнтам з АГ, однак згідно з рекомендаціями BHS 2011 тільки пацієнтам до 55 років [4]. Тому нами проаналізовано лікарські призначення антигіпертензивних препаратів залежно від віку. Хворі обох груп були розподілені на дві підгрупи: до 55 та від 55 років.

Встановлено, що серед пацієнтів до 55 років препарати групи А призначалися 66,7 % в Україні та 75 % в Іраку; препарати групи В призначалися 33 % хворих з України та 25 % хворих з Іраку. Доцільність призначення бета-блокаторів у цих пацієнтів була обґрунтована наявністю ІХС і ХСН у них. Препарати групи

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів із двох досліджених груп

Показник	1-ша група (Україна)	2-га група (Ірак)
Середній вік, років	60,03±11,09	61,47±11,17
< 55	11 (27,5)	9 (22,5)
≥ 55	29 (72,5)	31 (77,5)
Стать		
чол.	19 (47,5)	19 (47,5)
жін.	21 (52,5)	21 (52,5)
Середній АТ, мм рт. ст.		
систоличний	167,00±27,60	162,45±28,78
діастолічний	100,00±14,70	96,73±20,26
Супутні захворювання:		
ІХС	21 (52,5)	14 (35)
ХСН	21 (52,5)	7 (17,5)
ЦД 2-го типу	(22,5)	(22,5)
цереброваскулярні	20 (50)	11 (27,5)
Хворі,		
що працюють	13 (32,5)	7 (17,5)
що не працюють	27 (67,5)	33 (82,5)
Хворі, що мешкають		
у місті	35 (87,5)	32 (80)
у селі	5 (12,5)	8 (20)

Примітка. абс. ч. (%).

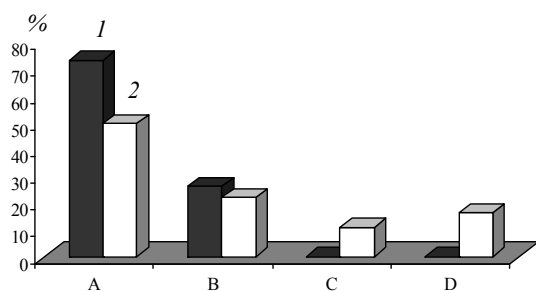


Рис. 1. Загальний аналіз призначення АГ-препаратів у якості монотерапії в Україні (1) та Іраку (2)

С та D у пацієнтів до 55 років не призначалися в якості монотерапії ні в Україні, ні в Іраку, що відповідає рекомендаціям BHS 2011 [4], рис. 2.

Аналіз лікарських призначень пацієнтам від 55 років показав, що препарати груп С і D в якості монотерапії в Україні не призначають. Це не відповідає сучасним стандартам лікування. В Іраку антагоністи кальцію були призначені 14,2 % хворих, а діуретики – 21,4 %.

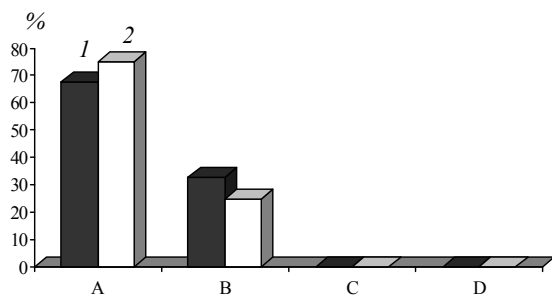


Рис. 2. Порівняльний аналіз монотерапії у пацієнтів до 55 років в Україні (1) та Іраку (2)

Виявлена дуже велика кількість призначень іАПФ (лізіноприлу і еналаприлу) пацієнтам похилого віку в Україні, що не може бути обґрунтовано тільки наявністю супутніх показань для їх застосування, однак в рекомендаціях JNC 8 препарати групи А показані пацієнтам похилого віку [2]. Загальна кількість призначень цих препаратів у пацієнтів від 55 років становила 77 % в Україні та 43 % в Іраку. Відповідно кількість лікарських призначень препаратів групи В становила 23 та 21 % відповідно в Україні та Іраку (рис. 3).

Отже, практичним лікарям як в Україні, так і в Іраку необхідно переглянути підходи до вибору антигіпертензивного препарату в якості монотерапії у пацієнтів похилого віку та більш широко призначати антагоністи кальцію і діуретики в зазначеній групі хворих.

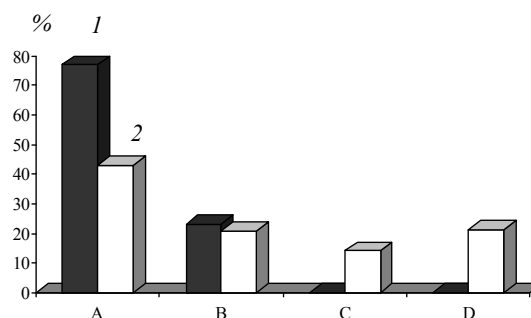


Рис. 3. Порівняльний аналіз монотерапії у пацієнтів від 55 років в Україні (1) та Іраку (2)

Зважаючи на те, що майже половина усіх хворих отримувала більше одного антигіпертензивного препарату, нами був проведений порівняльний аналіз комбінованої терапії (табл. 2). Як в Україні, так і в Іраку найбільш часто призначалися комбінації іАПФ або БРА з тiazидовим діуретиком (по 21,2 % хворих отримували таку терапію). Вказана комбінація є доцільною і відповідає вимогам рекомендацій BHS 2011 р. [4]. В Україні найчастіше призначалася комбінація А+В+D (26,3 % хворих). Вона не відповідає зазначеним рекомендаціям, однак можлива, враховуючи рекомендації ESH 2013 р. [3]. У 15,8 % хворих з Іраку була комбінація антагоніста кальцію з діуретиком. Вона також не відповідає рекомендаціям BHS, однак існують клінічні дослідження, що свідчать про можливість такої комбінації [7]. Обґрунтованою комбінацією вважається іАПФ і антагоніст кальцію [8], що спостерігалася у 5,25 % хворих з України та 10,5 % – з Іраку.

Недоцільними вважаються комбінації бета-блокаторів з антагоністами кальцію (особливо недигідропіридинового ряду) [9]. Нами встановлено, що комбінація В+С була у 10,5 % хворих з Іраку, комбінація В+С+D – у 5,25 % хворих також з Іраку, і комбінація А+В+С виявлена у 5,25 % хворих з України. Одна комбінація була незрозумілою – це призначення іАПФ+БРА в одного хворого з України, що склало 5,25 %.

Таким чином, можна зазначити, що більшість хворих отримують доцільні обґрунтовані призначення комбінованої терапії.

Після аналізу антигіпертензивної терапії у кожній окремій групі хворих було встановлено, що практичні лікарі України додержуються сучасних рекомендацій, призначаючи

Таблиця 2. Аналіз комбінацій препаратів АГ-терапії в групах хворих

Комбінації	Їх доцільність	Кількість хворих, абс. ч. (%)	
		Україна	Ірак
Дві групи			
A+D	Доцільна	4 (21,2)	4 (21,2)
C+D	Можлива	–	3 (15,8)
B+D	Можлива	2 (10,5)	2 (10,5)
A+B	?	1 (5,25)	2 (10,5)
B+C	Недоцільна	–	2 (10,5)
A+C	Обґрунтована	1 (5,25)	2 (10,5)
Три групи			
A+C+D	Доцільна	2 (10,5)	2 (10,5)
B+C+D	Недоцільна	–	1 (5,25)
A+B+D	Можлива	5 (26,3)	1 (5,25)
A+B+C	Недоцільна	1 (5,25)	–
Чотири групи			
A+B+C+D	Доцільна	2 (10,5)	–
Незрозуміла комбінація			
A+A (іАПФ+БРА)	Недоцільна	1 (5,25)	–
Загальна кількість недоцільних комбінацій		2 (10,5)	3 (15,8)

антигіпертензивну терапію хворим до 55 років у 63,6 % випадків і пацієнтам віком від 55 років у 55 % респондентів. Практичні лікарі Іраку проводять терапію АГ згідно з рекомендаціями ESH, BSH та міжнародними стандартами у хворих віком до 55 років у 44,4 % випадків та у хворих від 55 років у 42 % респондентів.

Оскільки більшість пацієнтів з АГ, історії хвороб яких розглянуті нами в цьому дослідженні, мала такі супутні захворювання, як ІХС, ХСН, ЦД 2-го типу, цереброваскулярні (див. табл. 1), їм призначалася додаткова терапія, що не є антигіпертензивною. Згідно отриманим нами даним, 40 (100 %) хворих з України та 35 (87,5 %) з Іраку отримували таку терапію. Тобто були пацієнти з АГ без супутніх захворювань, яким була призначена додаткова терапія. В 1-й групі у 16 хворих (40 %), у 2-й групі у 18 (45 %) не було певних показань до призначення додаткової терапії.

Лікарі з України найбільш часто призначали в якості додаткової терапії ацетилсаліцилову кислоту (23; 57,5 %), тіоцетам (18; 45 %), мілдронат (16; 40 %), нікотинову кислоту (15; 37,5 %); а лікарі з Іраку – ацетилсаліцилову кислоту (20; 50 %), плавікс (клопідогрель) (18; 45 %), нітрати (17; 42,5 %) та статини (15; 37,5 %).

Якщо додаткова терапія, що була призначена хворим з Іраку, обґрунтована наявністю ІХС в діагнозі цих хворих [10], то використання

метаболічної терапії (тіоцетам, мілдронат, нікотинова кислота) хворим з України не має певного пояснення, зважаючи на велику відносну кількість таких призначень. Це доводить схильність практичних лікарів України досить широко застосовувати лікарські засоби недоказаної терапевтичної дії (як, наприклад, зазначені метаболічні препарати).

Висновки

В умовах сучасного стану системи охорони здоров'я у світі проведена достатня кількість багатоцентрових клінічних рандомізованих досліджень, щоб уніфікувати підходи до вибору антигіпертензивної терапії, що буде доцільною як в Європі, так і в Азії та на інших континентах. Схема терапії залежить не від географічного чинника, а від расової приналежності (генетичного чинника) та супутньої патології, а також віку і статі хворого. Практичні лікарі як України, так і Іраку прагнуть дотримуватися міжнародних рекомендацій з лікування АГ, однак в нашому дослідженні виявлені певні недоліки АГ-терапії. Тому нами рекомендовано:

- пацієнтам з АГ слід призначати препарат зі списку препаратів «першої лінії», а при наявності протипоказань – обирати лікарські засоби з препаратів додаткової терапії;
- в якості монотерапії пацієнтам похилого віку частіше призначати антагоністи кальцію та діуретики замість іАПФ, БРА та бета-блокаторів;

- уникати недоцільних комбінацій бета-блокаторів з антагоністами кальцію (особливо недигідропіридинового ряду) та іАПФ з БРА;
- обирати антигіпертензивний препарат, що має ще і інші показання для застосуван-

ня у певного хворого (наприклад, бета-блокатор у пацієнта з ІХС або іАПФ у хворого з ХСН);

- зменшити кількість призначень метаболической терапії.

Література

1. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» // Аптека on-line. – <http://www.apteka.ua/article/151151>
2. 2014 Evidence-Based Guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the Panel Member Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter [et al.] // JAMA. – 2013. – E1-E14. / doi:10.1001/jama.2013.284427
3. 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) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart. J. – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159-2219.
4. NICE clinical guideline 127. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults // British Hypertension Society recommendation. – 2011. – www.nice.org.uk/guidance/CG127
5. Епідеміологічна ситуація щодо артеріальної гіпертензії у сільській популяції України / І.М. Горбась, І.П. Смирнова, І.П. Вакалюк [та ін.] // Ліки України. – 2013. – № 7 (173). – С. 88–91.
6. Al-Lami F. Prevalence of undetected, untreated, and uncontrolled hypertension among attendants of primary health care centers in Nasiriya city, Iraq / F. Al-Lami, A. Mousa // Proceedings of the 61st Annual Epidemic Intelligence Service Conference (EIS '12), Centers for Disease Control and Prevention. – Atlanta, Ga, USA, April 2012. – P. 99.
7. Cooper-DeHoff R.M. The use of diuretics plus calcium channel blockers for hypertension may be associated with a higher risk of myocardial infarction but not stroke compared with the combination of diuretics plus β -blockers / R.M. Cooper-DeHoff, C.J. Pepine // Evid. Based. Me. – 2010. – Vol. 15 (3). – P. 92–93.
8. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial / B. Dahlof, P.S. Sever, N.R. Poulter [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–905.
9. Palatnick W. Emergency department management of calcium-channel blocker, beta-blocker, and digoxin toxicity / W. Palatnick, T. Jelic // Emerg. Med. Pract. – 2014. – Vol. 16 (2). – P. 19–20.
10. Fonarow G.C. CHAMP-2007: The UCLA Comprehensive Atherosclerosis Treatment Program Clinical Practice Guideline. Review by Watson K., Ansell B., Fogelman A. [et al.] / G.C. Fonarow // Regents of the University of California Clinical Guideline Committee, UCLA Division of Cardiology. – 2007. – 10 p.

Е.В. Герасименко

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ НАЗНАЧЕНИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В УКРАИНЕ И ИРАКЕ

Проанализировано 80 историй болезней пациентов с АГ: 40 из Украины и 40 из Ирака. Монотерапия назначена 47,5 % больных 1-й группы и 45,0 % – 2-й, комбинированная – по 47,5 % в обеих группах. Антигипертензивная терапия не назначалась 5 % больных из Украины и 8 % – из Ирака. В качестве монотерапии пациентам до 55 лет чаще назначались иАПФ и БРА, что соответствует стандартам, а также бета-блокаторы, что обусловлено наличием ИБС и ХСН. Пациентам старше 55 лет целесообразные препараты (антагонисты кальция и диуретики) в Украине не назначают, в Ираке количество назначений незначительно. У 10,5 % больных из Украины и 15,8 % из Ирака обнаружены нецелесообразные комбинации. Рациональная терапия назначается в Украине 63,6 % больных до 55 лет и 55 % старше 55, в Ираке соответственно 44,4 и 42,0 %. Для лечения сопутствующей патологии в Украине применяют необоснованно много назначений метаболической терапии. Сделан вывод, что практические врачебные назначения антигипертензивной терапии должны соответствовать современным рекомендациям, однако почти у половины исследованных больных как в Украине, так и в Ираке выявлены недостатки.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, стандарты терапии, назначение препаратов.

O.V. Gerasymenko

COMPARATIVE STUDY OF MEDICAL PRESCRIPTIONS OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT IN UKRAINE AND IRAQ

We have analyzed 80 case histories (CH) of hypertensive patients: 40 cases from Ukraine, 40 cases from Iraq. Monotherapy were prescribed 47.5% of the patients of the first group and 45% people in the second, combined therapy were in 47.5% of cases in both groups. Antihypertensive therapy were not prescribed to 5% patients from Ukraine and 8% from Iraq. As monotherapy in patients younger 55 years were often prescribed ACEI and ARB that is according to guidelines, and beta-blockers that is because of presence of coronary artery disease and heart failure. Appropriate drugs for patients older than 55 years (calcium antagonists and diuretics) in Ukraine were not prescribed, the number of prescriptions in Iraq is so small. In 10.5% of Ukrainian cases and 15.8% of Iraq cases have been found inappropriate drugs combination. Rational therapy were prescribed in Ukraine in 63.6% of patients younger 55 years and in 55% of patients older 55, in Iraq's cases rational prescriptions were in 44.4% and in 42% respectively. For the treatment of comorbidity in Ukraine were used unnecessarily many metabolic therapy prescriptions. Practical medical antihypertensive therapy should meet the current recommendations, but almost half of the ninth, both in Ukraine and in Iraq revealed some shortcomings.

Key words: *antihypertensive therapy, standards of therapy, practical prescription.*

Поступила 24.06.14

UDK [616.24-002.5:616.441]-03622(477)

S.L. Matveyeva

Kharkov National Medical University

COMPARATIVE STUDY OF THYROID STATE IN NEW CASES OF PULMONARY TUBERCULOSIS AND TUBERCULOSIS CASES TREATED PREVIOUSLY

In 60 patients (30 persons with new cases of tuberculosis and 30 persons previously treated) echostructure of thyroid is studied, and also the levels of free thyroxine, thyroid stimulating hormone and antibodies to thyroglobulin and thyreoperoxides are measured by immuno-enzyme method in a blood stream. Pathology of echostructure of thyroid is diagnosed in 53.33% of new cases of tuberculosis and in 60.66% of cases previously treated. The level of free thyroxine was significantly lower and level of thyroid stimulating hormone was significantly higher in new cases comparing with persons previously treated. The percentage of autoimmune thyroiditis and the percentage subclinical hypothyroidism were higher in new cases comparing with persons previously treated. The changes found is the ground for recommendation to screen thyroid state persons with tuberculosis relapsed and treatment failure.

Key words: *pulmonary tuberculosis, relapse, thyroid pathology.*

Regardless of the stabilization of the morbidity of tuberculosis epidemic situation in Ukraine in total remains to be strengthened. Nowadays the most threat is multidrug-resistant tuberculosis spreading [1] and as the result the increasing of rate of cases with relapsed tuberculosis and cases of treatment failure. Relapsed tuberculosis is characterized by more severe clinical and x-ray signs of the disease in compare with firstly diagnosed cases [2]. According to WHO data multidrug-resistant tuberculosis is diagnosed in 16% patients with firstly diagnosed tuberculosis and in 44% patients with relapsed disease. The efficacy of treatment of patients with relapsed tuberculosis in Ukraine was 34/2 and 35% in treatment failure in 2012. The patients with relapsed pulmonary tuberculosis and treatment failure represent a great threat epidemic due to massiveness of bacilli expelling and drug-resistance of mycobacterium tuberculosis (MTB). The causes of relapses are still remaining insufficiency studied. At the same time it is known that concomitant diseases influence on the development of relapses playing the role of trigger mechanism in tuberculosis process reactivation [3]. Thyroid pathology with insufficiency of thyroid function affects on the reactivation any of immunodeficiency disease because thyroid hormones stimulate T-lymphocytes forming immune response of the body

© S.L. Matveyeva, 2014

to tuberculosis infection [4–7]. That is why the study of thyroid state in previously treated tuberculosis (relapsed tuberculosis, treatment failure) is of currency. Above mentioned data is the ground of the main goal of research: comparative study of thyroid state in patients with new cases of tuberculosis and previously treated tuberculosis (relapsed tuberculosis, treatment failure, treatment after interruption and other cases of revised treatment).

Materials and methods. 60 patients treated in Kharkov region antituberculosis dispensary N1 during 2010–2014 years were examined. 30 persons at the age of 18 to 58 years (in average 35,18 years) composed the group of firstly diagnosed tuberculosis (FDTB). 30 persons at the age of 18 to 60 years (in average 38,81 years) composed the group with previously treated patients (PTTB). This group included 16 patients with relapsed tuberculosis, 9 patients with treatment failure, 3 patients with chronic case of tuberculosis («other TB») and 2 patients with treatment interruption. There were 18 men (60%) and 12 women (40%) in the group FDTB and there were 20 men (66.66%) and 10 women (33.33%) in the group PTTB. Infiltrative pulmonary tuberculosis prevailed in both groups. Infiltrative tuberculosis was diagnosed in 26 patients (86.66%) in the group FDTB.

3 patients of this group suffered with caseous pneumonia and 1 patient had disseminated pulmonary tuberculosis. Infiltrative tuberculosis was diagnosed in 26 patients (86,66%), 2 patients suffered from fibrous-cavernous tuberculosis and 1 patient had infiltrative-ulcerous tuberculosis bronchitis in the group PTTB. Every patient with pulmonary tuberculosis had a cavitation. Tuberculosis in all 60 patients was accompanied by bacilli expelling. Thus, gender, age and structure of the morbidity were approximately equal in both groups.

Echostructure of thyroid was investigated in every patient. The levels of free thyroxine and thyroid stimulating hormone were measured in the bloodstream of everybody before starting of antituberculosis chemotherapy. Echostructure of thyroid was examined with diagnostic apparatus SSF-240A by Toshiba Medical Systems production and the hormones were measured by immune-enzyme method with the aid of «ALCOR BIO» (Saint-Petersburg, Russia) and spectrum-photometer Tecan Sunrise (Austria).

Results and discussion. As a result of the study the pathology of the volume and/or structure of the thyroid was diagnosed in 16 patients (53.33%) from group FDTB and in 20 patients (60.66%) from group PTTB. In FDTB patients pathological changes realized mainly in a changing of thyroid volume (more frequently its hyperplasia than in hypoplasia occurred. Euthyroid state was kept in most of patients. In group PTTB diffused pathology of thyroid like autoimmune type prevailed. Diffused pathology implies diffused decreasing of echogenicity of the thyroid with inclusions of more high echogenicity following by the picture of heterogeneity («mosaic picture») of a acoustic density of thyroid and also unequal structure of the thyroid as moderate and large germicides (table). Autoimmune thyroiditis (AIT) with subclinical hypothyroidism was diagnosed in 6.66% patients with FDTB and in 16.66% cases of PTTB. Besides in the group of PTTB in 2 patients nodular euthyroid goiter was diagnosed and 1 patient from this group had diffused toxic goiter of 4 degree (viscera pathology form). The parameters of hormone significance of this case

were not included in group moderate significance of this case.

Within the investigation of hormone state reliable more low significance of free thyroxine [(12.06±1.78) pmol/l] was established in group of PTTB comparing with the group of FDTB [(14.02±1.29) pmol/l]. The results of the study also demonstrated reliable more high significance of thyroxine stimulating hormone [(2,51±0,34) mkiU/ml] in group of PTTB comparing with the group of FDTB [(1,27± 0,51) mkiU/ml].

The results of performed investigations reflects the decreasing of thyroid activity in persons previously treated for tuberculosis including relapses of the disease and treatment failure comparing with the persons with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis. More high percentage of thyroid pathology found in patients previously treated for tuberculosis can partly explain treatment failure by concomitant disease – thyroid pathology. The decreasing of thyroid pathology in this group of patients was caused by inhibitory influence of antituberculosis drugs [8]. But further studies are necessary to elucidate other causes and the role of abnormal thyroid structure and function in relapsed tuberculosis arrival.

In conclusion this study has shown that relapsed tuberculosis, treatment failure and other groups of previously treated patients need screening examination for thyroid pathology. Such patients must undergo ultrasound examination of thyroid meaning to reveal morphological changes. The level of thyroid stimulating hormone in the blood also must be measured for timely diagnosis of thyroid function changes. One of the causes of low efficacy of chemotherapy of patients previously treated for tuberculosis may be the decreasing of thyroid activity with decreasing of adequate immune response to tuberculosis infection.

Conclusions

1. More than in half of tuberculosis patients changes of structure and volume of thyroid gland were diagnosed.

2. In patients with relapsed tuberculosis, treatment failure, treatment after the interruption

Pathological changes of thyroid, revealed by ultrasound scanning, abs (%)

Groups of patients	Changes of thyroid volume	AIT, euthyroid state	Nodular euthyroid goiter	Diffused toxic goiter	AIT, subclinical hypothyroidism
FDTB	13 (43,33)	1 (3,33)	–	–	2 (6,66)
PTTB	5 (16,66)	7 (23,33)	2 (6,66)	1 (3,33)	5 (16,66)

and other groups of patients previously treated for tuberculosis more high rate of pathological changes of structure and volume of thyroid gland (63.66%) comparing with the patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis (53.33%).

3. High rate of autoimmune changes of thyroid gland (60%) and also subclinical hy-

pothyroidism (16.66%) is the ground for necessity of the screening of thyroid state in previously treated patients. Ultrasound examination of thyroid gland and measurement of thyroxine stimulating hormone level in free blood serum is recommended for screening of previously treated tuberculosis patients.

References

1. Матвеева С.Л. Влияние противотуберкулезной химиотерапии на функциональное состояние щитовидной железы / С.Л. Матвеева // 36. наук. праць головного військового клінічного центру «ГВКГ» МО України «Сучасні аспекти військової медицини». – К. – 2010. – № 17. – С. 264–270.
2. Матвеева С.Л. Роль преморбидного тиреоидного статуса в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких / С.Л. Матвеева // Проблемы эндокринной патологии. – 2011 – № 3. – С. 35–43.
3. Еволюція й ефективність антимікобактеріальної терапії хворих із рецидивом туберкульозу / В.М. Петренко, С.О. Черенько, Й.Б. Бялик [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 3. – С. 14–19.
4. Клинические и микробиологические особенности рецидивов туберкулеза органов дыхания / О.В. Рыкошуева, Й.А. Васильев, В.А. Пузанов [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 10. – С. 28–31.
5. Центр медичної статистики МОЗ України. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2000–2011 роки) // за ред. О.К. Толстаново. – К., 2012. – 98 с.
6. Черенько С.А. Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами // С.А. Черенько, С.Л. Матвеева // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 35–38.
7. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity / L.R. Frick, U.A. Rapanelli, A.J. Rlecha [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 11. – P. 935–942.
8. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-70 years / C.F. Hodkinson, E.E. Simpson, J.H. Beattie [et al.] // J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 202. – P. 55–63.

С.Л. Матвеева

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ ПРИ ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОМУ І РАНІШЕ ЛІКОВАНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗИ ЛЕГЕНІВ

У 60 хворих (30 осіб з уперше діагностованим туберкульозом і 30 осіб з раніше лікованим туберкульозом легень) вивчена ехоструктура щитовидної залози, а також імуноферментним методом досліджені рівні вмісту у вільному кровотоку вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофізу і антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази. Встановлена патологія ехоструктури щитовидної залози у 53,33 % хворих на вперше діагностований туберкульоз і у 60,66 % раніше лікованих хворих. Рівень вільного тироксину було вірогідно знижено, а рівень тиреотропного гормону гіпофізу було вірогідно підвищено у хворих з вперше діагностованим туберкульозом у порівнянні з раніше лікованими хворими. Відсоток осіб з ознаками аутоімунного тиреоїдиту і субклінічного гіпотиреозу був вище в групі раніше лікованих хворих. Виявлені зміни є основою для рекомендації скринінгу тиреоїдного статусу в осіб з рецидивом туберкульозу і випадками невдачі лікування.

Ключові слова: легеньний туберкульоз, рецидив, тиреоїдна функція.

С.Л. Матвеева

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОМ И РАНЕЕ ЛЕЧЕННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

У 60 больных (30 лиц с впервые диагностированным туберкулезом и 30 лиц с ранее леченным туберкулезом легких) исследована эхоструктура щитовидной железы, а также иммуноферментативным методом определены уровни содержания в свободном кровотоке свободного тироксина, тиреотропного гормона гипофиза и антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Установлена патология эхоструктуры щитовидной железы у 53.33 % больных впервые диагностированным туберкулезом и у 60.66 % ранее леченных больных. Уровень свободного тироксина был достоверно ниже, а уровень тиреотропного гормона достоверно выше в группе ранее леченных больных. Процент лиц с признаками аутоиммунного тиреоидита и субклинического гипотиреоза был выше в группе ранее леченных больных. Выявленные изменения являются основанием для рекомендации скрининга тиреоидного статуса у лиц с рецидивом туберкулеза и случаями неудачи лечения.

Ключевые слова: легочный туберкулез, рецидив, тиреоидная функция.

Поступила 16.04.14

УДК 616,24-002,5-003.2:616,15:577.115:577.125.3

О.Б. Пікас

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

СПЕКТР ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛІПІДІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ІНФІЛЬТРАТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Встановлені суттєві зміни спектра жирних кислот ліпідів у плазмі крові хворих на інфільтративний туберкульоз легень, які проявлялися вірогідним підвищенням сумарного рівня насичених жирних кислот на тлі зниженого сумарного вмісту ненасичених жирних кислот і суми поліненасичених жирних кислот, внаслідок посиленої активації процесів перекисного окиснення ліпідів. Кількість лінолевої жирної кислоти ($C_{18:2}$) зменшується у 2,35 раза, а кількість олеїнової ($C_{18:1}$) – в 1,38 раза порівняно з їх кількістю в групі контролю.

Ключові слова: спектр жирних кислот, плазма крові, перекисне окиснення ліпідів, інфільтративний туберкульоз легень.

Відомо, що в патогенезі багатьох захворювань важливу роль відіграють метаболічні порушення і велике значення відводиться процесам перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1, 2]. Оскільки при патологічних процесах мають місце метаболічні порушення та зміна співвідношення між анти- та прооксидантними системами, зміна взаємовідповідності швидкості утворення перекисних сполук і активності ферментів антиоксидантного захисту призводить до розвитку оксидативного стресу і нагромадження вільнорадикальних сполук [3]. Співвідношення прооксидантів і антиоксидантів – це чинник, який визначає виникнення та прогресування оксидативного стресу, результатом чого є патологічні процеси, в основі яких лежить активація вільнорадикальних реакцій. Зниження показників антиоксидантної системи з одночасною активацією процесів ПОЛ є неспецифічним маркером патологічних станів. Порушення реакцій біологічного окиснення супроводжується накопиченням продуктів вільнорадикальних процесів, які мають високу токсичність і уражують клітинні мембрани, що й обумовлює формування патологічних змін. Оскільки до складу біомембран входять жирні кислоти (ЖК) фосfolіпідів, їх якісна і кількісна зміна є інформативним показником, що свідчить про патологічний стан організму. Тому метою нашого дослідження було вивчити та оцінити спектр ЖК ліпідів у плазмі крові у хворих на інфільтративний ту-

беркульоз легень і визначити їх роль у розвитку хвороби.

Матеріал і методи. Нами обстежено 310 осіб, із них 103 (33,2 %) здорові особи віком від 18 до 65 років (1-ша, контрольна група) та 207 (66,8 %) осіб такого ж віку – хворі на інфільтративний туберкульоз легень (2-га група). Здорові особи та хворі на інфільтративний туберкульоз легень не палили цигарок і не брали участі в ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Обстеження проведено у Київському міському протитуберкульозному диспансері № 1.

Підготовку проб і газохроматографічний аналіз виконано згідно методики Л.В. Сизоненко і Т.С. Брюзгіної [4]. Склад ЖК фосfolіпідів у плазмі крові визначено біохімічним методом, в основі якого лежать екстракція ліпідів із плазми крові, виділення фосfolіпідів, метилювання і газохроматографічний аналіз ЖК на газорідному хроматографі серії «Цвет-500» із плазмоіонізаційним детектором в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку спектра ЖК ліпідів здійснювали за методом нормування площі і визначення їх частки у відсотках [5]. Похибка визначення показників складала $\pm 10\%$.

Результати та їх обговорення. У спектрі ЖК ліпідів плазми крові у здорових осіб в найбільшій кількості виявлені насичені ЖК: пальмітинова ($C_{16:0}$) – (37,1 \pm 1,6) %, та стеаринова ($C_{18:0}$) – (13,4 \pm 0,7) %. Із ненасичених

© О.Б. Пікас, 2014

ЖК у найбільшій кількості були визначені олеїнова ($C_{18:1}$) та лінолева ($C_{18:2}$), які становили відповідно ($16,3 \pm 0,5$) і ($29,1 \pm 0,5$) %. Таке співвідношення ЖК у комплексі ліпідів плазми крові у контрольній групі свідчить про значну сумарну насиченість їх ліпідів [до ($50,5 \pm 1,6$) %] в основному внаслідок високого вмісту пальмітинової ЖК ($C_{16:0}$), що забезпечує стійкість системи крові до посилення вільнорадикальних процесів ПОЛ.

Результати досліджень показали, що кількісний вміст ЖК у плазмі крові у хворих на інфільтративний туберкульоз легень суттєво відрізняється від аналогічних показників ЖК у здорових осіб). Утворення деяких ЖК, а саме пальмітинової і стеаринової, проходить у печінці. ЖК, що синтезовані в ній, етерифікуються у тригліцериди і резервуються у жирових депо, а в подальшому використовуються у складі фосfolіпідів для побудови клітинних мембран. Тобто у печінці існує певний фізіологічний баланс ЖК, який контролюється інсуліном і глюкагоном. Із плазми крові вільні ЖК проникають у гепатоцити, де утворюється пальмітинова ЖК ($C_{16:0}$), яка потім перетворюється у стеаринову ($C_{18:0}$). У хворих на інфільтративний туберкульоз легень відмічалось вірогідне зниження рівня пальмітинової ЖК ($C_{16:0}$) до ($31,2 \pm 3,0$) % ($p < 0,05$) при ($37,1 \pm 1,6$) % у групі контролю, що свідчить про деструкцію лецитинової фракції фосfolіпідів, в результаті туберкульозного процесу в легенях. Вміст стеаринової ЖК ($C_{18:0}$) також вірогідно знижувався до ($6,6 \pm 0,9$) % при ($13,4 \pm 0,7$) % у групі контролю ($p < 0,001$). Тобто зниження рівня пальмітинової ($C_{16:0}$) і стеаринової ($C_{18:0}$) ЖК у хворих на інфільтративний туберкульоз легень свідчить про порушення у них функції печінки.

У плазмі крові хворих з'явилася міристинова ЖК ($C_{14:0}$) ($p < 0,001$), кількість якої дорівнювала ($27,0 \pm 2,9$) %, що свідчить про суттєві зміни в ендокринній системі у даних пацієнтів.

Рівень олеїнової ЖК ($C_{18:1}$) вірогідно знижувався у хворих на інфільтративний туберкульоз легень до ($11,8 \pm 1,6$) % (в 1,38 раз, $p < 0,05$) порівняно з групою контролю, де її рівень становив ($16,3 \pm 0,5$) %. Важливо відмітити, що вміст арахідонової ЖК ($C_{20:4}$) у хворих майже не змінювався порівняно з групою контролю й становив ($3,5 \pm 0,7$) %, $p > 0,05$, [у контролі – ($3,9 \pm 0,4$) %].

Достовірне зниження рівня стеаринової ($C_{18:0}$) і олеїнової ($C_{18:1}$) ЖК у плазмі крові у хворих свідчить про суттєві порушення метаболізму ліпідів у їхньому організмі в результаті посиленої активації процесів пероксидації ліпідів, що веде до виникнення дисбалансу співвідношення сумарного вмісту насичених ЖК, ненасичених та поліненасичених ЖК. Тенденція до зменшення ненасиченості комплексу ліпідів у плазмі крові у хворих на інфільтративний туберкульоз легень обумовлена вірогідним зниженням вмісту лінолевої ($C_{18:2}$) і олеїнової ($C_{18:1}$) ЖК.

У плазмі крові у хворих на інфільтративний туберкульоз легень виявлено характерну закономірність з боку процесу конверсії ЖК, а саме вірогідне зниження ($p < 0,001$) вмісту насичених ЖК – пальмітинової ($C_{16:0}$) та стеаринової ($C_{18:0}$) і ненасичених ЖК – олеїнової ($C_{18:1}$) та лінолевої ($C_{18:2}$), що негативно відображається на регуляторній функції респіраторної системи й характері перебігу туберкульозного процесу. Такі зміни складу ЖК ліпідів у плазмі крові зумовлюють зниження поліненасиченості комплексу ліпідів до ($16,3 \pm 2,0$) %, $p < 0,001$ [($33,3 \pm 1,5$) % у контрольній групі] та зниження сумарного вмісту ненасичених ЖК до ($28,1 \pm 2,1$) % при нормі ($49,5 \pm 1,6$) %, $p < 0,001$. Зниження сумарного вмісту ПН ЖК до ($16,3 \pm 2,0$) % у хворих на інфільтративний туберкульоз легень ($p < 0,001$) при ($33,3 \pm 1,5$) % у контрольній групі відбувається в основному внаслідок зниження лінолевої ЖК ($C_{18:2}$) до ($12,4 \pm 2,3$) % [у здорових осіб ($29,1 \pm 0,5$) %, $p < 0,001$], що свідчить про значну активність специфічного процесу.

Слід відмітити, що основна маса ліпідів після всмоктування потрапляє в циркуляцію крові, оминаючи печінку, яка відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів і утворенні таких ЖК, як пальмітинова і стеаринова, кількість яких знижується у хворих на інфільтративний туберкульоз легень, що дає можливість стверджувати про порушення у них функції печінки.

Спектр ЖК ліпідів у плазмі крові у хворих на інфільтративний туберкульоз легень характеризується виникненням дисбалансу співвідношення сумарного вмісту насичених ЖК, ненасичених та сумарного вмісту поліненасичених ЖК. Встановлено вірогідне підвищення сумарного вмісту насичених ЖК на тлі зниженого сумарного вмісту ненасичених і поліненасичених ЖК, що свідчить про порушення

метаболізму ліпідів у даних хворих в результаті посиленої активації процесів їхньої пероксидації. Зниження рівня пальмітинової ($C_{16:0}$) і стеаринової ($C_{18:0}$) ЖК свідчить про деструкцію лецитинової фракції фосfolіпідів внаслідок туберкульозних змін у легенях і про зміни функції печінки.

Таким чином, показано, що важливим фактором у розвитку інфільтративного туберкульозу легень є порушення обміну ліпідів із модифікацією складу їх жирних кислот у плазмі крові, що слід враховувати при лікуванні даних пацієнтів і брати до уваги у подальших дослідженнях.

Література

1. Афонина Г.Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г.Б. Афонина, Л.А. Куюн. – К.: НМУ, 2000. – 285 с.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых системах / Ю.А. Владимиров // Биофизика. – 1991. – Т. 29. – 249 с.
3. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / С.Г. Гичка, Т.С. Брюзгина, Г.М. Вретик, С.Н. Рева // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 7–8. – С. 50–52.
4. Меньшикова Е.Б. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113, вып. 4. – С. 442–455.
5. Сизоненко Л.В. Вивчення ліпідних показників сироватки крові у вагітних з прееклампсією в динаміці лікування / Л.В. Сизоненко, Я.М. Вітовський, Т.С. Брюзгіна // Медична хімія. – 2003. – № 1. – С. 86–88.

О.Б. Пикас

СПЕКТР ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИПИДОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Установлены существенные изменения спектра жирных кислот липидов в плазме крови у больных инфильтративным туберкулезом легких, которые проявлялись достоверным повышением суммарного уровня насыщенных жирных кислот на фоне сниженного суммарного уровня ненасыщенных и суммы полиненасыщенных жирных кислот, в результате усиленных процессов перекисного окисления липидов. Количество линолевой жирной кислоты ($C_{18:2}$) уменьшалось в 2,35 раза, а количество олеиновой ($C_{18:1}$) – в 1,38 раза по сравнению с их количеством в группе контроля.

Ключевые слова: спектр жирных кислот, плазма крови, перекисное окисление липидов, инфильтративный туберкулез легких.

О.В. Pikas

FATTY-ACID SPECTRUM OF PLASMA LIPIDS IN SUFFERING FROM INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Essential changes were revealed in fatty-acid spectrum of plasma lipids in suffering from infiltrative pulmonary tuberculosis. They consisted in significant elevation in saturated fatty acid contents against a background of a reduction in total unsaturated fatty acid contents as well as total polyunsaturated fatty acid contents as a result of augmented activation of the lipid peroxidation processes. The amount of linoleic ($C_{18:2}$) fatty acid reduction up 2.35 times that, of oleic ($C_{18:1}$) fatty acid – up 1.38 times as compared with the control group.

Key words: fatty-acid spectrum, plasma of blood, lipid peroxidation, infiltrative pulmonary tuberculosis.

Поступила 24.06.14

УДК 616.721.1:577.73

*В.В. Погорелов, В.И. Жуков, Н.Д. Телегина**Харьковский национальный медицинский университет
Центральная клиническая больница Украинской железной дороги*

ВЛИЯНИЕ МЕЛЬДОНИЯ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У БОЛЬНЫХ С ДИСКОГЕННОЙ РАДИКУЛОИШЕМИЕЙ

Миофасциальные и болевые проявления дегенеративно-дистрофического процесса позвоночника способствуют прогрессированию дискогенной радикулоишемии и сопровождаются угнетением оксидантно-антиоксидантной системы, метаболического и энергетического обмена, дисбалансом цитокинов. Этот патологический процесс является патогенетическим звеном развития и прогрессирования нейрогенного воспаления и радикулоишемии. Включение в комплексную терапию пентоксифиллина больным 1-й и мельдония – 2-й группы способствовало повышению антиоксидантной защиты, улучшению микроциркуляции и уменьшению клинических проявлений нейрогенного воспаления.

Ключевые слова: *нейрогенное воспаление, радикулоишемия, метаболическая терапия.*

Дегенеративно-дистрофический процесс (ДДП) позвоночника в 80 % случаев протекает с болевым синдромом. Формирование болевого ощущения опосредуется структурами ноцицептивной системы, и в 90 % причиной возникновения боли является миофасциальный болевой синдром [1–5]. Эта боль возникает при повреждении тканей и активации ноцицепторов – свободных нервных окончаний, запрограммированных на восприятие повреждающих стимулов с зонами первичной (феномен сенситизации ноцицепторов) и вторичной гипералгезии с распространением на неповрежденные ткани. Известно, что эта боль приводит к блокированию межпозвоночных суставов в силу того, что в основе ее формирования лежит мышечное сокращение, развившееся вследствие периферической сенситизации как ответ на действие веществ, обладающих провоспалительной активностью [2, 5–7]. В результате нервное волокно становится более возбудимым и чувствительным. Нейропептиды С-ноцицепторов (нейрокины А, субстанция Р), выделяясь при активации С-ноцицепторов, приводят к развитию «нейрогенного воспаления», вызывая расширение сосудов и увеличение их проницаемости. Кроме этого, они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов, которые, в свою очередь, воздействуют на свободные нервные окончания ноцицепторов, по-

вышают их возбудимость и замыкают патологический круг. Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокинов, а также цитокинов, хемокинов и факторов роста. Кроме того, известно, что болевые импульсы одновременно активируют α - и γ -мотонейроны, что приводит к сокращению мышц. При этом в мышцах активируются собственные ноцицепторы, как ответ на локальную ишемию. Известно, что рефлекторные и компрессионные синдромы при ДДП позвоночника сопровождаются интенсивной болью, расширением сосудов и повышением их проницаемости, усилением отека в дисках и корешках с развитием локальной дискогенной радикулоишемии. В результате этого усиливаются ирритативные мышечно-тонические и миофасциальные проявления [1–3, 5, 7]. В условиях тканевой гипоксии уменьшается окислительное фосфорилирование и усиливается анаэробный гликолиз, что ведет к накоплению лактата в мышцах, развитию ацидоза и контрактуры мышц спины. В условиях ишемии и тканевой гипоксии снижается синтез АТФ, креатинфосфата, что способствует ухудшению сократительной функции мышц спины и ведет к костно-мышечному блоку. В лечении данного состояния широко используются различные консервативные и хирургические методы [1, 3, 8, 9]. Однако, по нашему мнению, альтернативой

© В.В. Погорелов, В.И. Жуков, Н.Д. Телегина, 2014

лечения есть использование препаратов, улучшающих энергетический обмен. В условиях снижения транспорта и окисления жирных кислот запускается альтернативный путь образования энергии – анаэробный гликолиз, усиление которого возможно достичь за счет мельдония. Кроме того, на фоне мельдония повышается уровень предшественника карнитина – γ -бутиробетаина, который повышает синтез оксида азота (NO), обеспечивающего вазодилатацию сосудов и снижение агрегации тромбоцитов [7, 10, 11].

Мельдоний – синтетический структурный аналог γ -бутиробетаина. В условиях ишемии он ингибирует активность γ -бутиробетаингидроксилазы, снижает биосинтез карнитина и препятствует накоплению в клетках недоокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина А. Мельдоний тормозит β -окисление свободных жирных кислот в митохондриях, частично препятствует их транспорту к месту окисления. Он восстанавливает процессы доставки кислорода и его потребление в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ, активизирует гликолиз. Улучшает кровоток в очаге ишемии, перераспределяет кровообращение в мышцах и нервных волокнах. Биодоступность его составляет 100 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается сразу после введения. Период полувыведения составляет 3–6 часов [7, 10, 11].

Таким образом, мельдоний, с одной стороны, на уровне клетки переключает ее обмен на анаэробный гликолиз, с другой – усиливает биосинтез NO, который обеспечивает и улучшает реологию крови, повышает микроциркуляцию в поврежденных сосудах нервных волокон корешков [2, 6, 7, 10, 11].

Целью данной работы было оценить влияние мельдония на окислительно-восстановительный и энергетический гомеостаз у больных с дискогенной радикулоишемией.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 47 больных ДДП позвоночника с дискогенной радикулоишемией и 30 практически здоровых людей. Больные были поделены на группы: 1-я (n=20) – сравнения, 2-я (n=27) – основная. Обе группы были одинаковы по возрасту, полу, лабораторным и клинико-инструментальным показателям. Средний возраст больных составлял (62±6) лет. Все больные получали общепринятую терапию с включением пентоксифиллина (производства «Юрия фарм» – Латрен – 200,0 в/в капельно № 10) в 1-й и мельдония (производства «Фармак» – Вазопро – 1000 мг в/в капельно на 200,0 мл изотонического раствора натрия хлорида № 10) – во 2-й группе.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой, активность супероксиддисмутазы (СОД) – по степени ингибирования восстановления нитросинеготетразолия. NO-синтазу (NOS) и количество метаболитов NO определяли модифицированным методом, предложенным О.Н. Ковалевой с соавт. [12]. Уровень провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и противовоспалительного ИЛ-4 определяли иммуноферментным методом. Диагноз ДДП позвоночника подтверждался с помощью компьютерной и ЯМР-томографии. Полученные данные статистически обрабатывали [1, 3, 4, 11].

Результаты и их обсуждение. После комплексного лечения с включением дополнительно пентоксифиллина в 1-й группе наблюдения и мельдония во 2-й было выявлено значительное уменьшение нарушения чувствительности и повреждения двигательной функции, снижение болевого синдрома во 2-й группе по сравнению с этими же показателями в 1-й группе (табл. 1).

Таблица 1. Динамика миотонического и болевого синдромов у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией под влиянием комплексной терапии с включением пентоксифиллина (1-я группа) и мельдония (2-я группа) (M±m)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=27)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Oswestry, баллы	14,9±0,28	8,7±0,21*	14,5±0,37	5,4±0,17*
JOAs, баллы	4,1±0,06	11,0±0,08*	4,6±0,05	14,5±0,03*
Степень инвалидизации, %	30,2±0,04	19,1±0,05	29,8±0,03	10,8±0,06

Примечание. * p<0,05.

Важную роль в защите от свободных радикалов играет ферментативная антиоксидантная система (АОС), но при формировании дискогенной радикулоишемии происходит ее значительное угнетение, о чем свидетельствуют показатели АОС, полученные в обеих группах до лечения. После лечения у больных 1-й и 2-й групп, наряду с улучшением клинического состояния, отмечалось снижение МДА, восстановленного глутатиона и повышение NO, NOS, каталазы, СОД, однако во 2-й группе эти показатели были более выражены, чем в группе сравнения (рис. 1–3).

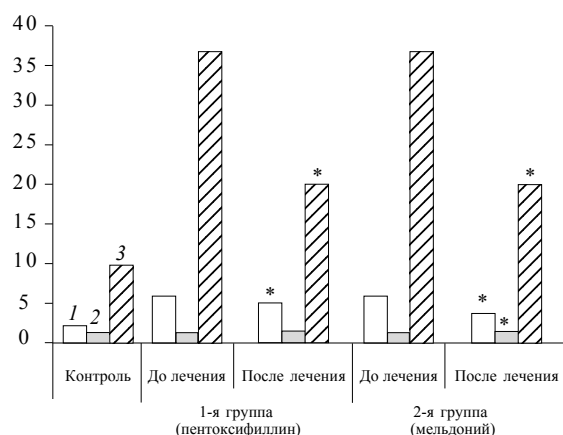


Рис. 1. Показатели оксидантно-антиоксидантной системы у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией и их изменения под влиянием комплексной терапии с включением пентоксифиллина и мельдония:
1 – МДА, мкмоль/л; 2 – NO, мкмоль/л; 3 – NOS, нмоль/мин*мг белка; * $p < 0,05$

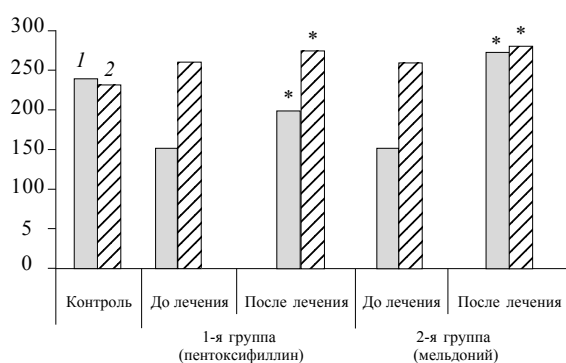


Рис. 2. Показатели антиоксидантной системы у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией и их изменения под влиянием комплексной терапии с включением пентоксифиллина и мельдония:
1 – каталаза, мкмоль/л; 2 – СОД, усл. ед.; * $p < 0,05$

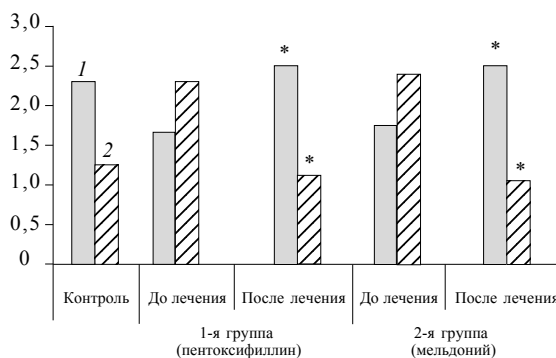


Рис. 3. Показатели глутатиона у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией и их изменения под влиянием комплексной терапии с включением пентоксифиллина и мельдония:
1 – глутатион окисленный, моль/л; 2 – глутатион восстановленный, моль/л; $p < 0,05$

Показатели АОС подтверждают тот факт, что мельдоний инактивирует свободные радикалы и тем самым создает более благоприятные условия для восстановления запасов внутриклеточного глутатиона и тиол-дисульфидного равновесия у больных с ДДП позвоночника с дискогенной радикулоишемией.

У больных с ДДП позвоночника с дискогенной радикулоишемией выявлен дисбаланс ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α на фоне относительной недостаточности противовоспалительного ИЛ-4, что свидетельствует об активации локального воспалительного процесса у этих больных. Повышенный уровень ИЛ-6, контролирующего размер тромбоцитов, показывает взаимосвязь воспаления и микротромбообразования у больных с дискогенной радикулоишемией (табл. 2).

После проведенной комплексной терапии с включением пентоксифиллина в 1-й и мельдония во 2-й группе отмечалось снижение провоспалительных цитокинов и повышение ИЛ-4.

Таким образом, повышение каталазы, СОД, глутатиона, NOS под влиянием мельдония свидетельствует об усилении антиоксидантной защиты и ингибирования некоторых звеньев оксидантного стресса. Кроме того, снижение NO в группах больных до лечения и его повышение после лечения свидетельствуют об усилении кровотока в микроциркуляторном русле поврежденных тканей, что предупреждает развитие микроангиотромбоза в нервных корешках.

Таблиця 2. Показатели цитокинов у больных дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника с дискогенной радикулоишемией и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мельдония, (M±m) пг/мл

Показатель	Контроль (n=30)	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1β	18,1±0,5	43,1±1,2	30,8±1,5	42,4±0,9	21,3±1,2*
ИЛ-2	19,3±0,8	51,6±1,9	30,7±1,3	50,9±0,7	21,2±1,1*
ИЛ-6	23,4±1,2	96,1±2,8	57,3±1,2	94,4±2,6	41,2±2,9*
ФНО-α	41,8±3,3	106,2±2,6	59,4±2,9	101,1±3,2	54,5±3,0*
ИЛ-4	39,6±1,0	47,4±1,2	56,4±1,5	40,2±1,4	54,5±1,1*

Примечание. * p<0,05.

Выводы

1. У больных с дегенеративно-дистрофическим процессом позвоночника выявленные клинические проявления активности процесса сочетались с изменениями окислительного метаболизма, дисбалансом цитокинов, угнетением антиоксидантной защиты, повышением агрегационной активности тромбоцитов, нарушением энергетического обмена, что является одним из механизмов развития и прогрессирования дискогенной радикулоишемии.

2. Применение мельдония у больных с дискогенной радикулоишемией сопровождалось уменьшением интенсивности болей и клинических проявлений нейрогенного локального воспаления, о чем свидетельствуют показатели повышения активности антиоксидантной защиты, улучшения микроциркуляции и энергетического обмена. Все это дает основание рекомендовать его больным с дискогенной радикулоишемией как средство с дезагрегантной, противоишемической и нейропротекторной направленностью.

Литература

1. Жуков В.И. Сопряженные механизмы формирования остеохондроза и роль дегенеративно-дистрофических процессов в межпозвонковых дисках при развитии вертеброгенного болевого синдрома, консервативное лечение в послеоперационном периоде / В.И. Жуков, В.В. Погорелов, А.Е. Марченко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 2 (51). – С. 140–144.
2. Кукушкин М.Л. Нейрофизиология боли и обезболивания / М.Л. Кукушкин // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – № 2 (02). – С. 60–65.
3. Никонов С.В. Межпозвонковый диск и его кровоснабжение (обзор литературы) / С. В. Никонов // Мануальная терапия. – 2008. – Т. 11, № 3–4. – С. 11–17.
4. Орел А.М. Возрастные аспекты диагностики дегенеративно-дистрофических поражений межпозвонковых дисков / А.М. Орел // Междунар. неврол. журн. – 2010. – № 4 (34). – С. 71–76.
5. Яворська Н.П. Біль: від молекулярних механізмів до клінічних аспектів / Н.П. Яворська // Міжнар. неврол. журн. – 2011. – № 3 (41). – С. 1–16.
6. Беленичев И.Ф. Механизмы формирования ишемической нейродеструкции: соотношение оксида азота и тиол-дисульфидной системы как фактор, определяющий судьбу нейрона / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, Н.В. Бухтиярова // Междунар. неврол. журн. – 2009. – № 8 (30). – С. 100–106.
7. Патологическая физиология вертеброгенной радикулопатии. Концептуальная модель / А.И. Продан, О.А. Перепечай, В.В. Подлипенцев [и др.] // Літопис травматології та ортопедії. – 2008. – № 1–2. – С. 209–216.
8. Бучакчийская Н.М. Аспекты современного лечения больных с рефлекторными и корешковыми компрессионными синдромами поясничного остеохондроза / Н.М. Бучакчийская, В.И. Марамуха, И.И. Харченко [и др.] // Междунар. неврол. журн. – 2011. – № 5 (45). – С. 126–128.
9. Колосова Т.В. Алгоритм терапии вертеброгенных болевых синдромов / Т.В. Колосова, Ю.И. Головченко, Т.И. Насонова // Українськ. неврол. журн. – 2011. – № 3 (20). – С. 15–20.
10. Погорелов В.Н. Антиангинальные и антиишемические эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией / В.Н. Погорелов, И.К. Латогуз // Клінічна та експериментальна патологія. IV національний конгрес патологістів України з міжнародною участю. – Чернівці. – 2004. – Т. 3, № 2. – Ч. 2. – С. 506–509.

11. Покровский В.И. Оксид азота и его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терап. архив. – 2005. – № 1. – С. 82–87.

12. Діагностика ендотеліальної функції - оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту. Методичні рекомендації / О. М. Ковальова, Г. В. Демиденко, Т. В. Горбач // Харьков : ХНМУ, 2007. – 16 с.

В.В. Погорелов, В.І Жуков, Н.Д. Телегіна

ВПЛИВ МЕЛЬДОНІУ НА ОКСИДОВАЛЬНИЙ МЕТАБОЛІЗМ У ХВОРИХ З ДИСКОГЕННОЮ РАДИКУЛОІШЕМІЄЮ

Міофасціальні і больові прояви дегенеративно-дистрофічного процесу хребта сприяють прогресуванню дискогенної радикулоішемії та супроводжуються пригніченням оксидантно-антиоксидантної системи, метаболічного й енергетичного обміну та дисбалансом цитокінів. Цей патологічний процес є патогенетичною ланкою розвитку й прогресування нейрогенного запалення і радикулоішемії. Включення в комплексну терапію пентоксифіліну хворим 1-ї групи та мельдонію хворим 2-ї групи сприяло підвищенню антиоксидантного захисту, покращенню мікроциркуляції та зменшенню клінічних проявів нейрогенного запалення.

Ключові слова: нейрогенне запалення, радикулоішемія, метаболічна терапія.

V.V. Pogorelov, V.I. Zhukov, N.D. Telegina

INFLUENCE OF MELDONIUM AT OXIDATIVE METABOLISM IN PATIENTS WITH DISCOGENIC RADICULOISCHEMIA

Myofascial pain and symptoms of degenerative-dystrophic process of spine contribute to the progression of discogenic radiculosis and are accompanied by inhibition of oxidant-antioxidant system, metabolic and energetic exchanges and imbalance of cytokines. This pathological process is a pathogenetic link of the development and progression of neurogenic inflammation and radiculosis. Inclusion in complex therapy of pentoxifylline in the 1st and meldonium in the 2nd group contributed to increased antioxidant protection, improvement of microcirculation and decrease of clinical manifestations of neurogenic inflammation.

Key words: neurogenic inflammation, radiculosis, metabolic therapy.

Поступила 05.05.14

УДК 616.24-008.4:616.12-008.331.1

Л.В. Распутіна

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Проведено опитування 78 пацієнтів щодо наявності симптомів, характерних для ХОЗЛ. Усім хворим, що позитивно відповіли на питання анкети, а це 42 хворих (54,1 %), проведено комп'ютерну спірографію і постбронходилатаційний тест. Діагноз ХОЗЛ встановили у 11 пацієнтів (26,9 %). Серед них у 3 хворих (27,2 %) діагностовано ХОЗЛ I ступеня важкості, у 6 (54,5 %) – II ступеня та у 2 хворих (18,3 %) – III ступеня. Серед пацієнтів з діагностованим ХОЗЛ в 1,59 раза був вищим ступінь задишки за шкалою mMRC на відміну від хворих без ХОЗЛ, в 1,87 раза більша кількість нападів стенокардії, в 1,57 раза більша потреба в нітрогліцерині. Нами вперше діагностовано ХОЗЛ у 11 хворих на ІХС. У хворих похилого віку слід приділяти більшу увагу деталізації задишки як симптому серцевої та легеневої недостатності, враховуючи вікові особливості та у разі недостатньої ефективності терапії ІХС.

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, діагностика.*

Незважаючи на поступ сучасної медичної науки, проблема захворюваності, інвалідності та смертності внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) має на сьогодні глобальний характер: згідно даних ВООЗ, від серцево-судинних захворювань у світі щороку помирає 17 млн пацієнтів [1, 2].

Одним із найбільш обтяжливих у функціональному, соціальному та економічному планах визнають хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), що посідає четверте місце серед причин смерті дорослого населення. Поширеність ХОЗЛ у світі серед чоловіків і жінок складає 9,3 та 7,3 %, серед курців – 26,2 та 23,7 % відповідно [3]. Слід зазначити, що ХОЗЛ має один із найнижчих рівнів діагностики не лише в нашій країні, а й у світі.

Останнім часом помітно зросла кількість хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ІХС до 60 % [4], особливо серед осіб старших вікових груп, що обумовлено рядом спільних чинників одночасного розвитку цих захворювань, таких як широка поширеність куріння, забруднення атмосфери різними політантами, стресогенні фактори, недостатня фізична активність, неправильне харчування. На долю ІХС і ХОЗЛ, як одних з найбільш розповсюджених хвороб, припадає 30 % усіх хронічних захворювань людства [5], а отже, у частки

хворих вони можуть протікати у поєднанні. Десятирічний ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих виявив, що у 51,7 % осіб з ХОЗЛ діагностували захворювання серцево-судинної системи, серед них найчастіше ІХС – у 28,9 %, серцеву недостатність – у 19,6 %, порушення ритму – у 12,6 %. Частота супутніх серцево-судинних захворювань збільшується з віком і має тісний зв'язок зі статтю, відмічається збільшення чоловіків, що мали поєднання ХОЗЛ та ІХС. При поєднаному перебігу ХОЗЛ та супутніх серцево-судинних захворювань зростає частота госпіталізацій протягом року з приводу будь-яких захворювань [6, 7].

У сучасній медицині проблема поєднаного перебігу ХОЗЛ та ІХС належить до найбільш актуальних у зв'язку з ростом захворюваності, важкістю ускладнень, а також тенденцією до підвищення смертності та стійкої втрати працездатності. Проблема діагностики та лікування поєднаної патології залишається актуальною. Переважання в клінічній картині симптоматики певного захворювання найчастіше служить причиною гіподіагностики супутньої патології. Відомо, що гіподіагностика ХОЗЛ та ІХС досягає 40 % [1, 8].

Метою дослідження було встановити поширеність ХОЗЛ серед хворих, що лікувались

у кардіологічному відділенні з приводу ІХС та не мали в анамнезі обструктивних захворювань органів дихання.

Матеріал і методи. Обстежено 78 пацієнтів, що знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні міської лікарні № 1 м. Вінниці з приводу ІХС та не мали супутніх хронічних захворювань органів дихання. Середній вік обстежених – (64,2±1,8) року, серед них 56 (72,9 %) чоловіків, середній вік – (61,3±1,4) року, та 22 (27,1 %) жінки, середній вік – (69,2±2,4) року. Усі пацієнти були госпіталізовані: з приводу гострого коронарного синдрому – 27 пацієнтів (34 %), серцевої недостатності – 34 (43,5 %), стабільної стенокардії – 17 (21,8 %). Індекс маси тіла складав 28,9±4,2. Курців було 42 (54,2 %), індекс куріння – (14,7±4,7) пачко-років.

Більшість обстежених [58 (75 %)] були пенсіонерами, 50 (63,5 %) мали інвалідність. Серед супутніх захворювань найчастіше діагностували артеріальну гіпертензію – у 60 пацієнтів (77 %), інфаркт міокарда в анамнезі був у 51 хворого (65,4 %), порушення мозкового кровообігу/транзиторна ішемічна атака – у 14 (17,9 %), цукровий діабет – у 23 (29,1 %), захворювання опорно-рухового апарату – у 24 (31,3 %), захворювання шлунково-кишкового тракту – у 18 (23 %). І ФК серцевої недостатності за NYHA був у 3 (3,8 %) пацієнтів, II ФК – у 28 (35,64 %), III ФК – у 45 (58,0 %) та IV ФК – у 2 (2,56 %).

Клініко-функціональне обстеження включало збір скарг і анамнезу, фізикальне обстеження, опитування за оригінальною анкетой, що створена на основі рекомендацій GOLD (2009 р.) для скринінгового обстеження пацієнтів з метою ранньої діагностики ХОЗЛ (табл. 1); оцінку ступеня задишки за шкалою mMRC; спірографію у хворих, що позитивно відповіли на питання анкети, проводили на комп'ютерному спірографі «MasterScopePC» (Erich Jaeger, ФРН), а також здійснювали постбронходилатаційний тест.

Отримані дані статистично обробили. Для визначення розходжень між групами застосували критерій Манна–Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Усі обстежені відмічали задишку, 16 (20,8 %) – постійний кашель і наявність хрипів у грудях, 14 (18,8 %) – наявність харкотиння.

За результатами анкетування встановлено, що 42 (54,1 %) хворих відповіли позитивно на питання, що можуть бути характерними для ХОЗЛ. Слід зауважити, що не було жодного пацієнта, котрий би не відповів позитивно на одно або два питання, 21 (50,0 %) хворий позитивно відповів на всі 5 питань анкети, 16 (38,4 %) хворих позитивно відповіли на 4 питання, 5 (11,6 %) – на 3.

Пацієнтів, що мали $ОВФ_1/ФЖЄЛ < 70$ %, було 11 (26,9 %). Серед них у 3 (27,2 %) діагностовано ХОЗЛ I ступеня важкості (GOLD 1, $ОВФ_1 \geq 80$ % від належного), у 6 (54,5 %) – ХОЗЛ II ступеня важкості (GOLD 2, $50 \% \leq ОВФ_1 < 80$ % від належного), у 2 хворих (18,3 %) – ХОЗЛ III ступеня важкості (GOLD 3, $30 \% \leq ОВФ_1 < 50$ % від належного) відповідно до Наказу МОЗ України від 27 червня 2013 р. № 555 і GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases), updated 2011 [9]. Отже, нами встановлено, що серед хворих, що лікувалися в кардіологічному відділенні з приводу ІХС, у 11 діагностовано ХОЗЛ, причому у 8 – ХОЗЛ помірного та важкого ступеня, що потребують лікування.

Проаналізовано особливості клінічного перебігу в двох групах хворих: I група – 11 хворих, середній вік (65,6±3,4) року, серед них 7 (63,6 %) чоловіків та (36,4 %) жінки, у котрих діагностовано ХОЗЛ, та II група – 31 пацієнт, середній вік (62,3±4,2) року, серед них 23 (75,7 %) чоловіки та 9 (24,3 %) жінок, у котрих не виявлено ХОЗЛ. Серед пацієнтів з діагностованим ХОЗЛ в 1,59 раза був вищим ступінь задишки за шкалою mMCR на відміну від хворих без ХОЗЛ, відповідно 3,67±0,2 та 2,3±0,1, $p < 0,05$.

Таблиця 1. Оригінальна анкета, створена на основі рекомендацій GOLD для діагностики ХОЗЛ

Вас турбує постійний кашель по декілька разів на добу?	Так (+)	Ні (-)
Ви щоденно відкашлюєте харкотиння?	+	-
У Вас задишка розвивається швидше, ніж у Ваших однолітків?	+	-
Ваш вік більше 40 років?	+	-
Ви палите чи палили раніше?	+	-

Також аналіз показав, що серед пацієнтів з діагностованим ХОЗЛ 9 (81,1 %) вказували на напади стенокардії на відміну від пацієнтів без діагностованого ХОЗЛ – 28 (75,7 %). Було встановлено, що у хворих з діагностованим ХОЗЛ відмічалась в 1,87 раза більша кількість нападів стенокардії на відміну від пацієнтів на ІХС без підтвердженого діагнозу ХОЗЛ ($p=0,05$) та в 1,57 раза більша потреба в нітрогліцерині на відміну від пацієнтів без діагностованого ХОЗЛ, $p=0,03$ (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняльна характеристика основних симптомів у хворих на ішемічну хворобу серця з діагностованим хронічним обструктивним захворюванням легень і без діагностованого, абс. ч. (%)

Показник	I група, хворі з діагностованим ХОЗЛ (n=11)	II група, хворі без діагностованого ХОЗЛ (n=31)
Кількість хворих, що мають напади стенокардії	9 (81,1)	28 (75,7)
Кількість нападів стенокардії за тиждень	5,2±0,56	2,8±0,76
Кількість таблеток нітрогліцерину за тиждень	3,3±0,9	2,2±0,8

Слід відмітити, що серед хворих I групи артеріальна гіпертензія була у 8 (72,7 %), тоді як в II групі – у 30 пацієнтів (81,1 %). Супутній цукровий діабет достовірно частіше діагностований у 9 (24,3 %) хворих II групи, на відміну від хворих I групи, де він був у 1 (9,1 %), $p=0,05$. Серед пацієнтів II групи у 27 (73 %) виявили в анамнезі інфаркт міокарда, тоді як серед хворих I групи – у 7 (63,6 %).

Аналізуючи інші клінічні дані, слід відмітити, що у хворих на ХОЗЛ достовірно більшою була середня ЧСС, а саме $85,6\pm 3,2$, на відміну від пацієнтів без діагностованого ХОЗЛ – $76,4\pm 4,1$. Отже, виявлено певні особливості клінічного перебігу за умови поєднаного перебігу ХОЗЛ та ІХС. Поєднання ХОЗЛ та ІХС супроводжується зростанням клінічних симптомів, а саме задишки та нападів стенокардії.

Ймовірно, взаємне обтяження перебігу та прогресування ІХС в поєднанні з ХОЗЛ зумовлено комбінацією декількох патогенетичних механізмів:

- зміною реологічних властивостей крові у вигляді підвищення в'язкості, що призводить до порушення легеневої та кардіальної мікроциркуляції;
- погіршенням стану вентиляційної функції, гемодинаміки та тканинної гіпоксії;

- формуванням вторинної АГ, що посилює навантаження на праві відділи серця, сприяючи підвищенню потреби міокарда в кисні;
- обмеженням фракції серцевого викиду та погіршенням ішемії міокарда обох шлуночків, що призводить до прогресування коронарної та легеневої недостатності.

Висновки

Проведений аналіз дозволяє виявити частину пацієнтів, що мають недіагностований ХОЗЛ, зокрема вперше діагностовано ХОЗЛ

у 11 хворих (26,9 %). Ці хворі лікувалися в кардіологічному відділенні з приводу ІХС та відмічали ряд суттєвих скарг, а саме задишку та болі в грудях, що, однак, не змусило лікарів додатково обстежити пацієнтів та пошукати інші причини посилення у них вказаних симптомів. У хворих похилого віку слід приділяти більшу увагу деталізації задишки як симптому серцевої та легеневої недостатності, враховуючи вікові особливості та у разі недостатньої ефективності терапії ІХС.

У той же час слід відмітити значення опитування та скринінгового анкетування, яке виявилось ефективним у 64,7 % випадках. Цей метод дозволяє проводити скринінг пацієнтів похилого віку для спірографічного дослідження з метою діагностики ХОЗЛ.

Перспективність дослідження: в загальній популяції зростає кількість пацієнтів, що мають коморбідні стани, серед яких найчастіше зустрічаються поєднання ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань, особливо ІХС, що зумовлено як зростанням захворюваності на ХОЗЛ і ІХС, старінням населення планети, так і рядом соціо-економічних факторів. Отже, такі пацієнти складають особливу групу для курації, що потребує від лікаря глибоких і ґрунтовних знань етіології, патогенезу та лікування.

Література

1. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008–2009 рр. [Електронний ресурс] / АМНУ, Центр медичної статистики МОЗ України, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського». – К., 2008. – Режим доступу до табличних даних у форматі MSEXCEL : <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2008.xls>
2. Mannino D.M. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / D.M. Mannino, D.E. Doherty, A. Sonia Buist // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100 (1). – P. 115–122.
3. Амосова К.М. Особливості діагностики та лікування ішемічної хвороби серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / К.М. Амосова, Л.Ф. Конопльова, Д.Ш. Січінава // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2009. – № 2. – С. 8.
4. Гребеник М.В. Інфаркт міокарда і хронічна бронхіальна обструкція: зміни стратегії лікування β-адреноблокаторами за останні 8 років (літературні співставлення і власний досвід) Повідомлення І. Клініко-гемодинамічні особливості гострого інфаркту міокарда у хворих із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень / М.В. Гребеник // *Ліки України.* – 2006. – № 106. – С. 102–105.
5. Barry J. Make. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Comprehensive Management / Barry J. Make // *Respiratory Care.* – 2003. – Vol. 48, № 12. – P. 1225–1237.
6. Корж А.Н. Сердечно-сосудистая патология у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / А.Н. Корж // *Международный медицинский журнал.* – 2008. – № 2. – С. 41–46.
7. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients / S.M. Curkendall, C. Deluise, J. K. Jones [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 63–70.
8. Huiart J. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / I. Huiart, P. Erns, S. Suissa // *Chest.* – 2005. – № 128. – P. 2640–2646.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2011. – <http://www.goldcopd.com/Guide-lineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989>. Accessed April 7, 2011

Л.В. Распутина

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Проведен опрос 78 пациентов относительно симптомов, характерных для ХОЗЛ. Всем больным, которые положительно ответили на вопросы анкеты, а это 42 больных (54,1 %), проведены компьютерная спирография и постбронходилатационный тест. Диагноз ХОЗЛ установили у 11 пациентов (26,9 %). Среди них у 3 больных (27,2 %) диагностирована ХОЗЛ I степени тяжести, у 6 (54,5 %) – II степени, у 2 больных (18,3 %) – III степени. Среди пациентов с диагностированным ХОЗЛ в 1,59 раза была выше степень одышки по шкале mMCR в отличие от больных без ХОЗЛ, в 1,87 раза больше количество приступов стенокардии и в 1,57 раза больше потребность в нитроглицерине. Нами впервые диагностировано ХОЗЛ у 11 больных ИБС. У пациентов пожилого возраста следует уделять больше внимания детализации одышки, как симптома сердечной и легочной недостаточности, учитывая возрастные особенности и в случае недостаточной эффективности терапии ИБС.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, диагностика.

L.V. Rasputina

DIAGNOSIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

It was conducted a survey of 78 patients on the presence of symptoms characteristic coronary heart disease (COPD). All patients who responded positively to the questionnaire (42 patients (54.1 %) conducted computer spirometry and postbronchodilation test. The diagnosis of COPD is established in 11 patients (26.9 %). Among them 3 patients (27.2 %) were diagnosed I COPD severity, in 6 patients (54.5 %) – II COPD severity, in 2 patients (18.3 %) – third degree. Among COPD patients diagnosed COPD was 1.59 times higher degree of dyspnea on a scale mMCR in contrast to patients without COPD; to 1.87 times the number of strokes, in 1.57 times the need for nitroglycerin. We diagnosed COPD in 11 patients with coronary artery disease for the first time. In elderly patients should pay more attention to detail shortness of breath as a symptom of cardiac and pulmonary disease, including age-related characteristics and in case of insufficient treatment efficacy of coronary artery disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, diagnosis.

Поступила 05.05.14

УДК 616.37-002-036.11-02:611-018.74

А.В. Черноmidз

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІАГНОСТИЦІ УСКЛАДНЕНЬ ВАЖКОГО ПАНКРЕАТИТУ

Легкий панкреатит – це яскравий спалах в організмі, який осліплює, обпікає і швидко згасає. На відміну від нього, важкий панкреатит розгорається повільно, горить тривалий час, спопеляє все і потім довго тліє, залишаючи пам'ять про себе на все життя.

Встановлено, що при важкому панкреатиті розвиваються функціональні порушення ендотелію судин, які проявляються ушкодженням ендотелію судин із посиленням його секреторної функції, аж до виснаження функціональної здатності ендотеліоцитів наприкінці захворювання. Встановлено, що маркери ендотеліальної дисфункції впливають на гемодинамічні порушення та розвиток ускладнень при гострому панкреатиті і можуть бути використані для ранньої діагностики ускладнень захворювання.

Ключові слова: *гострий панкреатит, ендотеліальна дисфункція, важкість перебігу захворювання, ускладнення гострого панкреатиту.*

Гострий панкреатит був і залишається найбільш важкою та невирішеною проблемою абдомінальної хірургії [1–3]. Захворюваність на гострий панкреатит в Україні має неухильну тенденцію до зростання, і за останнє десятиріччя ця патологія виходить на друге місце серед гострих захворювань органів черевної порожнини після гострого апендициту [4–6].

Загальна летальність при гострому панкреатиті коливається від 4,5 до 15 %, при деструктивних формах вона становить 24–60 %, а післяопераційна досягає 70 % і не має тенденції до зниження, незважаючи на розробку та впровадження нових методів лікування [1, 6].

На сьогодні в патогенезі гострого панкреатиту особливу увагу приділяють ендотеліальної дисфункції [7–9]. В останні роки ендотеліальну дисфункцію часто розглядають як універсальний глибокий патологічний процес, що лежить в основі практично усіх захворювань [10–13]. Дисфункція ендотелію є ключовою ланкою розвитку мікроциркуляторних порушень, запалення та, відповідно, поліорганної недостатності [2, 10, 14, 15]. Дані літератури про дослідження ендотеліальної дисфункції при гострому панкреатиті зводяться переважно до визначення окремих маркерів функціональної нездатності ендотелію та не мають узагальнюючого характеру [7–9].

© А.В. Черноmidз, 2014

Метою даної роботи було вивчити рівень маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий панкреатит і дослідити можливість використання їх у діагностиці ускладнень захворювання.

Матеріал і методи. Обстежено 32 хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні у Тернопільській міській комунальній лікарні швидкої допомоги з приводу важкого панкреатиту. Серед них 18 (62 %) чоловіків і 14 (38 %) жінок. Середній вік обстежених склав (49,6±2,7) року. Для виявлення нормальних значень досліджуваних показників обстежено 32 практично здорових особи.

Ступінь ушкодження ендотелію оцінювали по кількості десквамованих ендотеліальних клітин за методом J. Hladovec et al. в модифікації В.А. Сівак зі співавт. [16].

Як маркери порушення функціонального стану судинної стінки досліджували рівні стабільних метаболітів оксиду азоту (нітратів і нітритів) за К.М. Miranda et al. [17] в модифікації В.А. Метельської, Н.Г. Гуманової [18] та рівень у крові ендотеліну-1 імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Amercham pharmacia biotech», Велика Британія. Для визначення співвідношення між вазоконстрикторами і вазодилаторами розраховували коефіцієнт вазомоторної дисфункції

(КВМД): $KBMД = ET / NOx$, де ET – рівень ендотеліну-1; NOx – сумарний рівень нітратів і нітритів у сироватці крові [19].

Серед обстежених відбирали лише пацієнтів, тривалість захворювання яких не перевищувала 24 год до надходження у стаціонар. Обстеження проводили при надходженні хворих у стаціонар, на 3-й день лікування та при виписуванні зі стаціонара.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась із застосуванням параметричних і непараметричних методів. Використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), кореляційний аналіз Пірсона. Критичний рівень значущості приймали рівним 0,05.

Результати та їх обговорення. Серед ускладнень гострого панкреатиту у хворих на важкий панкреатит нами встановлено переважання ознак печінкової недостатності, порушення толерантності до глюкози, наявність вільної рідини в черевній порожнині, реактивного плевриту та утворення гострих псевдокіст підшлункової залози (табл. 1).

При дослідженні показників ендотеліальної дисфункції в 1-й день захворювання встановлено, що рівень метаболітів оксиду азоту зростає більш ніж у 1,5 раза в порівнянні із показниками здорових осіб ($p < 0,05$). На 3-тю добу лікування сумарний рівень нітратів і нітритів у крові продовжував зростати (табл. 2). Це свідчить про прогресування гіперпродукції оксиду азоту. Ймовірно, воно пов'язане не лише із активацією iNOS, а й із посиленням утворення оксиду азоту через альтернативні шляхи [20]. Згідно з даними [20], ними є нітроредуктазний шлях в умовах гіпоксії та реакція вільних радикалів з аргініном. З часом аргінін

як субстрат для утворення NO вичерпується. Окрім цього, вільні радикали здатні його інактивувати, як і зв'язувати оксид азоту з утворенням пероксинітриду.

При важкому панкреатиті ці зміни призводять до дефіциту аргініну при його тривалому перебігу і, як наслідок, при виписуванні хворих із стаціонара до дефіциту оксиду азоту. Рівень ендотеліну-1 в 1-й день захворювання зростає більш як в 2,5 раза у порівнянні із показниками здорових осіб. Далі в динаміці захворювання рівень його зростає ще більше і наприкінці захворювання залишається вище норми в 2 рази.

Коефіцієнт вазомоторного дисбалансу при важкому панкреатиті як на початку захворювання, так і при виписуванні хворих із стаціонара різко зміщується в сторону вазоконстрикції на судинну стінку. Високий рівень ендотеліну-1 може призводити до хронізації запального процесу в підшлунковій залозі. Високий рівень вазоспастичних медіаторів сприяє функціональній недостатності практично усіх органів і систем і є основним фактором розвитку поліорганної недостатності при гострому панкреатиті [2, 8, 21, 22].

Кількість у крові циркулюючих ендотеліальних клітин при важкому панкреатиті зростає найбільше на 3-тю добу захворювання. При виписуванні зі стаціонара рівень циркулюючих ендотеліальних клітин перевищує показники групи здорових осіб більш як в 2,5 раза. Ці дані свідчать про тривалу деструкцію ендотеліальних клітин і, як наслідок, порушення їх функціональної активності.

Аналіз впливу маркерів ендотеліальної дисфункції на появу порушень гемодинаміки у хворих на гострий панкреатит показав, що

Таблиця 1. Ускладнення важкого гострого панкреатиту

Ускладнення гострого панкреатиту	Кількість випадків	
	абс. ч.	%
Гостра псевдокіста ПЗ	11	34,4
Реактивний плеврит	24	75,0
Панкреатогенний асцит	25	78,1
Парапанкреатит	10	31,3
Перитоніт	11	34,4
Перикардит	1	3,1
Порушення толерантності до глюкози	17	53,1
Ознаки ниркової дисфункції	9	28,1
Ознаки печінкової дисфункції	16	50,0
Порушення свідомості	5	15,6
Некроз заочеревинного простору	1	3,1

Таблиця 2. Рівень маркерів ендотеліальної дисфункції в процесі лікування хворих на важкий панкреатит

Маркер	Період, доба		
	1-ша	3-тя	випикування
	<i>Важкий панкреатит</i>		
NOx, мкмоль/л	43,74±0,39*	54,79±0,72**	20,05±0,24* °
Ендотелін, пг/мл	10,08±0,18*	11,32±0,23**	7,09±0,08* °
NO/ET	0,231±0,005*	0,208±0,004**	0,357±0,007* °
Циркулюючі ендотеліоцити, ×10 ⁴ /мл	12,19±0,26*	16,28±0,34**	10,62±0,27* °
	<i>Здорові особи</i>		
NOx, мкмоль/л		25,78±0,32	
Ендотелін, пг/мл		4,34±0,08	
NO/ET		0,170±0,004	
Циркулюючі ендотеліоцити, ×10 ⁴ /мл		4,81±0,15	

при зростанні рівня ендотеліну-1 зростають і прояви гемодинамічних порушень при важкому панкреатиті [F(2,29) = 6,63; p = 0,004].

При виражених гемодинамічних порушеннях спостерігається тенденція до зростання кількості циркулюючих ендотеліальних клітин (p>0,05) у крові хворих на важкий панкреатит в 1-шу добу захворювання.

На 3-тю добу захворювання вплив гіперсекреції ендотеліну-1 на розвиток системних порушень гемодинаміки знижується, але зростає вплив ушкодження ендотеліальних клітин. Так, при зростанні кількості циркулюючих ендотеліоцитів зростають і прояви гемодинамічних порушень [F(2,29) = 11,71; p = 0,0002].

На посилення ексудації рідини у хворих на важкий панкреатит в 1-шу добу захворювання впливає гіперсекреція оксиду азоту [F(1,30) = 4,82; p = 0,038].

Розвиток недостатності паренхіматозних органів супроводжується зростанням рівня ендотеліну-1 в перші три доби перебігу захворювання [F(1,30) = 9,03; p = 0,005].

Література

1. Мальцева Л.А. Острые панкреатиты: эпидемиология, патогенез, диагностика, организация лечения, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, И.В. Люлько [и др.]. – К. : Четверта хвиля, 2005. – 256 с.
2. Foitzik T. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications / T. Foitzik, G. Eibl, B. Hotz [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47. – P. 130–138.
3. Johnson C.D. Pancreatic disease: Basic science and clinical management / C.D. Johnson, C.W. Imrie. – London: Springer-Verlag, 2004. – 490 p.
4. Ермолов А.С. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, А.В. Гришин [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 5. – С. 4–8.
5. Коновалов Е.П. Этиология и патогенез острого панкреатита (Обзор литературы) / Е.П. Коновалов // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 48–53.

6. Стандарти надання медичної допомоги хворим з невідкладними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини : Наказ МОЗ України від 02.04.2010 № 297 [Електронний ресурс] – Режим доступу : http://www.surgery_2_fipo.dsmu.edu.ua/
7. *Cuthbertson C.M.* Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / C.M. Cuthbertson, C. Christophi // *Br. J. Surg.* – 2006. – № 93 (5). – P. 518–530.
8. Further evidence for endothelin as an important mediator of pancreatic and intestinal ischemia in severe acute pancreatitis / K. Inoue, M. Hirota, Y. Kimura [et al.] // *Pancreas.* – 2003. – Vol. 26. – P. 218–223.
9. Nitric oxide protects against pancreatic subcellular damage in acute pancreatitis / C. Sanchez-Bernal, O.H. Garcia-Morales, C. Dominquez [et al.] // *Pancreas.* – 2004. – Vol. 28. – P. 9–15.
10. Эндотелий. Функция и дисфункция / З.А. Лупинская, А.Г. Зарифьян, Т.Ц. Гуровиц, С.Г. Шлейфер. – Бишкек : Кыргызско-Российский Славянский университет, 2008. – 373 с.
11. *Марков Х.М.* Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // *Кардиология.* – 2005. – № 12. – С. 62–72.
12. *Anderson T.J.* Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans / T.J. Anderson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 631–638.
13. *Nagy J.* Endothelial dysfunction / J. Nagy, B. Csiky, T. Kovacs, I. Wittmann // *Orv. Hetil.* – 2001. – Vol. 142 (31). – P. 1667–1672.
14. *Корж А.Н.* Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А.Н. Корж // *Международ. мед. журн.* – 2003. – № 1. – С. 130–133.
15. *Mendelson R.M.* Vascular complications of pancreatitis / R.M. Mendelson, J. Anderson, M. Marshall, D. Ramsay // *ANZ J Surg.* – 2005. – Vol. 75. – P. 1073–1079
16. Пат. 25012 U, Україна. Спосіб визначення вільноциркулюючих ендотеліальних клітин у крові / В.В. Сівак, Н.В. Тимофієва, О.Б. Донник [та ін.] – № 200702080; заявл. 27.02.07; опубл. 25.07.07. Бюл № 6.
17. *Miranda K.M.* A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite / K.M. Miranda, M.G. Espey, D.A. Wink // *Biology and Chemistry.* – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 62–71.
18. *Метельская В.А.* Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // *Клин. лаб. диагностика.* – 2005. – № 6. – С. 15–18.
19. Пат. 2209587 РФ, МПКб А61В5/02. Способ комплексной оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия / Б.И. Гельцер, В.Н. Котельников, С.В. Савченко, И.В. Плотникова; заявл. 13.06.2001; опубл. 10.08.2003.
20. *Kelm M.* Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – Vol. 1411. – P. 273–279.
21. *Патарая С.А.* Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С.А. Патарая, А.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко // *Кардиология.* – 2000. – № 6. – С. 76–79.
22. *Schiffrin E.L.* Vascular biology of endothelin / E.L. Schiffrin, R.M. Touyz // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 2–13.

А.В. Черномыдз

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА

Установлено, что при тяжелом панкреатите развиваются функциональные нарушения эндотелия сосудов, которые проявляются повреждением эндотелия сосудов с усилением его секреторной функции, вплоть до истощения функциональной способности эндотелиоцитов в конце заболевания. Установлено, что маркеры эндотелиальной дисфункции влияют на гемодинамические нарушения и развитие осложнений при остром панкреатите и могут быть использованы для ранней диагностики осложнений заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, эндотелиальная дисфункция, тяжесть течения заболевания, осложнения острого панкреатита.

A.V. Chornomydz

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS SEVERE PANCREATITIS

It is established that in severe pancreatitis develop functional impairment of vascular endothelium, manifested progressive damage of the vascular endothelium with the strengthening of its secretory function, until the depletion of the functional capacity of endothelial late disease. It is established that endothelial dysfunction markers affect hemodynamic abnormalities and complications in acute pancreatitis, and can be used for early diagnosis of disease complications.

Key words: acute pancreatitis, endothelial dysfunction, severity of disease, complications of acute pancreatitis.

Поступила 05.05.14

ГЕРІАТРІЯ

УДК 616-053.9:616.1:616-036.12

*Р.Н. Юлдашев, Н.Д. Косимова, О.С. Салохиддинов, Н.М. Ибрагимова,
С.А. Китьян, А.У. Мирзаабдуллаходжиева, О.С. Юлдашева,
С.Р. Ибрагимова, Х.Н. Нигматшаева*

Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

К настоящему времени разработано много подходов, позволяющих на разных уровнях исследовать явление долгожительства. Наиболее изученным представляется популяционный. Электрическая ось сердца у 85,6 % здоровых долгожителей была отклонена влево. У 17 % определены систолическая и диастолическая артериальная гипертензия. Склеротическая гипертензия встречается у 3 % мужчин и 1,2 % женщин. По частоте случаев на втором месте стоят неспецифические заболевания органов дыхания: хронический бронхит у 23,8 % мужчин и у 3,5 % женщин. При обследовании органов пищеварения выявлен хронический гастрит у 3 % мужчин и у 4 % женщин. Пик смертности (75 %) приходится на зимний (январь и февраль) и летний (июнь, июль) периоды. Основные причины смерти – сердечно-сосудистая и легочно-сердечная недостаточность.

Ключевые слова: популяционное исследование, гипертензия, хронический бронхит, хронический гастрит.

В последнее десятилетие резко усилился интерес к проблеме старения и старости и вопросам активного долголетия. Этот интерес закономерен и обусловлен неуклонным развитием человеческого общества, быстрым прогрессом науки и техники, изменяющим условия существования человека, возможностью более глубоко проникнуть в биологическую природу всего живого. Развитие таких наук, как биофизика, биохимия, геновая инженерия, физиология и патология, дало возможность глубоко изучить живой организм, обусловило большие успехи в развитии медицинской науки и практики здравоохранения [1–4].

Глубокие демографические сдвиги, характерные для нашего века, привели к резкому старению населения экономически развитых стран. Неуклонное прогрессирующее изменение в возрастном составе населения и вытекающие из этого последствия сделали изучение старения и старости большой государственной проблемой, превратили её в одну из важнейших социально-биологических проблем современности [5–7].

В развитых странах доля лиц старше 65 лет составляет уже сейчас 10–14 % от всей популяции. Темп роста людей пожилого, старческого возрастов и долгожителей опережает темп прироста всего населения.

К настоящему времени разработано много подходов, позволяющих на разных уровнях исследовать явление долгожительства. Наиболее изученным представляется популяционный метод. Население густо населённого региона Узбекистана – Андижанской области неуклонно растёт и, по данным переписи, за 1988–2003 гг. общее число населения увеличилось на 10,7 %, вместе с этим увеличилась и доля долгожителей [8].

Целью настоящей работы было изучить распространённость хронических неспецифических заболеваний у долгожителей Андижанской области.

Материал и методы. Нами проведено сплошное одномоментное популяционное исследование долгожителей (лиц 90 лет и старше). Обследование проводилось на дому у обследуемого по специально разработанной

карте «первичного обследования», в нее дополнительно включали вопросы социально-бытового характера. Результаты обработали различными статистическими методами. Были вычислены относительные показатели и их ошибки, определена достоверность показателей корреляционных коэффициентов, проведен регрессионный анализ и т. д.

Результаты и их обсуждение. По данным регистра Центра гериатрии г. Андижана, долгожители Андижанской области на 2003 г. составили 2707 человек, из них 588 (21,7 %) мужчин и 2119 женщин (78,3 %). В городе Андижане проживает 241 долгожитель, остальные распределены по районам. В возрасте 90–95 лет их было 57,4 %; 96–100 лет – 22,42 %, 101–105 лет – 15,36 %, 106–110 лет – 2,9 %, лиц от 111 лет и старше было 1,58 % от общего числа обследованных.

При электрокардиографическом исследовании отмечено снижение биоэлектрической активности миокарда, связанное с морфологическими и биохимическими изменениями, атрофией мышечных волокон, нарушение электролитных обменов, ферментативных процессов [4]. Электрическая ось сердца у 85,6 % здоровых долгожителей Андижанской области была отклонена влево, что свидетельствует о преимущественных изменениях миокарда левого желудочка и совпадает с морфологическими данными литературы о развитии гипертрофии левого желудочка в пожилом возрасте. Выявлены также изменения в проводниковой системе сердца: ухудшение условий распространения возбуждения в предсердиях (удлинение, уплощение, деформация зубца P), замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости (12, 16 и 8 % соответственно).

Изучение нашим центром популяции долгожителей Андижанской области показало, что гипертонической болезнью долгожители страдают реже. Артериальная гипертензия (АГ) (САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст.) обнаружена у 17 % долгожителей, в том числе среди мужчин 14,2 %, среди женщин 17,6 %. Согласно нашим данным, долгожители действительно меньше страдают гипертонической болезнью, поэтому живут долго. Наиболее часто у них встречается так называемая «склеротическая гипертензия». При изменении давления фиксируется очень большой

разброс между систолическим и диастолическим давлением, например 200/70 мм рт. ст. Однако в многочисленных исследованиях показано, что высокое САД является фактором риска инсульта и инфаркта миокарда.

У наших долгожителей систолическая АГ (САГ) без диастолической (ДАГ) обнаружена у 3 % мужчин и 1,2 % женщин, тогда как САГ совместно с ДАГ обнаружена у 17 %. Более чем у половины обследованных встречаются заболевания двух или трех систем. Из 440 долгожителей с заболеваниями органов дыхания у 23,8 % мужчин и 3,5 % женщин встречается хронический бронхит, тогда как пневмосклероз и эмфизема легких встречаются у 25,0 и 22,6 % мужчин и у 11,40 и 10,57 % женщин соответственно.

Из 634 долгожителей с заболеваниями пищеварительной системы хронический гастрит выявлен у 3 % мужчин и 4 % женщин, хронический гепатит – у 16,3 % мужчин и 4,2 % женщин, хронический панкреатит и колит – у 3 и 4 % мужчин и у 5 и 6 % женщин соответственно. Высок процент больных хроническим холециститом: 27,3 % мужчин и 23,1 % женщин.

Заболеваний органов внутренней секреции у долгожителей не обнаружено. Среди них не было лиц с избыточной массой тела. Суточная калорийность их пищи составляла 2017–2200 ккал. В пищевом рационе преобладали углеводы (нават, сахар, рис), растительные продукты и ограниченное количество поваренной соли.

Пик смертности (75 %) приходится на зимний (январь, февраль) и летний (июнь, июль) периоды. Основные причины смерти – сердечно-сосудистая и легочно-сердечная недостаточность.

Таким образом, изучение распространенности хронических неспецифических заболеваний среди долгожителей города Андижана и Андижанской области показало, что в основном преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы и неспецифические заболевания легких.

Выводы

1. В Андижанской области более половины долгожителей – в возрасте 90–95 лет и старше, 96–100 лет – 22,42 %, 101–105 лет – 15,36 %, 106–110 лет – 2,9 %, 111 лет и старше – 1,58 % от общего числа обследованных.

2. Артериальная гипертензия обнаружена у 17 % долгожителей, что сравнительно ниже, чем в популяции молодых (20–59 лет), из них склеротическая артериальная гипертензия обнаружена у 3 % мужчин и 1,2 % женщин.

3. Из заболеваний пищеварительной системы у долгожителей преобладают хронический гастрит и холецистит.

4. Основными причинами смерти у долгожителей являются сердечно-сосудистая и легочно-сердечная недостаточность.

Литература

1. Гериатрия в терапевтической практике / под ред. О.В. Коркушко, Д.Ф. Чебатарёва, Е.Г. Калиновской. – К. : Здоров'я, 1993. – С. 169.
2. Григоров Ю.Т. Особенности питания пожилых людей в Абхазии / Ю.Т. Григоров, Б.Я. Медовар, С.Г. Козловская // Феномен долгожительства. – М. : Наука, 1982. – С. 95–110.
3. Козлов В.И. География долгожительства в СССР (Этнический аспект) / В.И. Козлов, О.Д. Комарова // Феномен долгожительства. – М. : Наука, 1982. – С. 110–116.
4. Коркушко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст (клинико- физиологические аспекты) / О.В. Коркушко. – М. : Медицина, 1983. – С. 120.
5. Пушкова Э.С. Способность к самообслуживанию у долгожителей. Увеличение доли пожилых и старых людей / Э.С. Пушкова, Л.В. Иванова // Документы коллегии Минздрава РФ по геронтологии, 2002: Муниципальный гериатрический центр. – СПб., 2002. – С. 40–57.
6. Фелленбаум Т. Здоровье и благополучие пожилых. Подходы к многоаспектной оценке ВОЗ. Женева / Т. Фелленбаум, Н. Герда / пер. с англ. – М. : Медицина, 1997. – С. 157.
7. Эпидемиологические методы в изучении проблем пожилых. Доклад научной группы ВОЗ по эпидемиологии старения. ВОЗ. – Женева, 1986. – С. 75–80.
8. Турдиалиев Х.А. Эпидемиологическое исследование долгожителей Андижанской области / Х.А. Турдиалиев // Современная медицина (теория и практика). – 2004. – № 3. – С. 16–48.

Р.Н. Юлдашев, Н.Д. Косимова, О.С. Салохиддинов, Н.М. Ибрагімова, С.А. Кіт'ян, А.У. Мірзаабдуллахаджієва, О.С. Юлдашева, С.Р. Ібрагімова, Х.Н. Нігматшаєва
ПОШИРЕНІСТЬ ХРОНІЧНИХ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДОВГОЖИТЕЛІВ

На сьогодні розроблено багато підходів, що дозволяють на різних рівнях досліджувати явище довгожительства. Найбільш вивченим вважається популяційний. Електрична вісь серця у 85,6 % здорових довгожителів була відхилена вліво. У 17 % визначені артеріальна систолічна і діастолічна гіпертензія. Склеротична гіпертонія зустрічається у 3 % чоловіків і 1,2 % жінок. По частоті випадків на другому місці знаходяться неспецифічні захворювання органів дихання: хронічний бронхіт у 23,8 % чоловіків і 3,5 % жінок. При обстеженні органів травлення виявлено хронічний гастрит у 3 % чоловіків і у 4 % жінок. Пік смертності (75 %) припадає на зимовий (січень і лютий) і літній (червень і липень) періоди. Основні причини смерті – серцево-судинна і легенево-серцева недостатність.

Ключові слова: дослідження популяції, гіпертензія, хронічний бронхіт, хронічний гастрит.

R.N. Yuldashev, N.D. Kosimova, O.S. Salokhiddinov, N.M. Ibragimova, S.A. Kit'yan, O.U. Mirzaabdullahadzieva, O.S. Yuldasheva, S.R. Ibragimova, H.N. Nigmatshaeva
PREVALENCE OF CHRONIC HETEROSPECIFIC DISEASES FOR LONG-LIVERS

At the present moment many approaches which allowed to research phenomenon of longlivers had been elaborated. The most studied is population. We carried out the complete one-moment populational researches for studied the prevalence of non-infectious diseases at long livers of Andizhan region. The results of researches showed that the electrical axis of the at 85.6% of longlivers deviate to the left. SAN and DAN was revealed at 17%, at the same time suffered less (3% males and 1.2% females). From 440 long livers disease of respiratory organs the chronic bronchitis was often found in (23.8%) males, 3.5% females. The patients with chronic bronchitis were revealed at 3% of male and 4% of female. The peak of mortality in winter period (january – february) and in summer period (june – july). The main reasons of mortality is cardiopulmonary insufficiencies.

Key words: population research, arterial hypertension, chronic bronchitis, chronic gastritis.

Поступила 21.02.14

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.61-053.2-08(477).54

А.Н. Беловол, А.Ф. Шипко, А.С. Сенаторова, Г.Р. Муратов
Харьковский национальный медицинский университет

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ ХАРЬКОВСКОГО РЕГИОНА

Представлены результаты анализа деятельности областного детского нефрологического центра на базе стационарной многопрофильной больницы за пять лет. Отмечены положительные тенденции к увеличению эффективности нефрологической службы детскому населению, снижению показателей первичной инвалидности, показателей распространенности заболеваемости. Определены актуальные направления совершенствования нефрологической помощи детям.

Ключевые слова: дети, нефрологическая помощь, статистические показатели, организация здравоохранения.

Важнейшим критерием оценки здоровья детей являются показатели заболеваемости и распространенности болезней [1–3]. В настоящее время заболевания органов мочевыделительной системы среди патологии детского возраста занимают одно из ведущих мест [4–6]. Частота встречаемости врожденных пороков развития мочевыделительной системы уступает лишь частоте врожденной патологии сердечно-сосудистой системы.

В структуре соматической патологии детского возраста пороки мочевыделительной системы занимают 2-е место после острых респираторных вирусных инфекций. Трудности диагностики, часто латентное течение заболевания, ранняя инвалидизация, необходимость длительной терапии под постоянным врачебным контролем, развитие хронической почечной недостаточности имеют чрезвычайно большую социальную значимость. Отсутствие единого регионального и республиканского детских нефрологических центров, функционально объединяющих все этапы оказания медицинской помощи детям с болезнями органов мочевой системы, затрудняет совершенствование нефрологической помощи детям [7, 8].

Цель данного исследования – изучение возможностей модернизации нефрологической помощи детям Харьковского региона.

Материал и методы. В работе использован статистический метод оценки пока-

зателей заболеваемости, распространенности болезней, инвалидности у детей с патологией органов мочевыделительной системы по Харьковской области за последние пять лет.

Результаты. Актуальность мероприятий по совершенствованию и улучшению качества нефрологической помощи определяется высокими показателями заболеваемости и распространенности патологии мочевыделительной системы на 1000 детского населения Харьковской области (табл. 1).

В целом по Харьковской области распространенность и заболеваемость у детей имеет тенденцию к снижению, но превышает средние показатели по Украине.

В районах Харьковской области показатели заболеваемости детей ниже средних по Украине.

В городе Харькове данные показатели остаются стабильно высокими, с минимальной тенденцией к снижению.

В 2009–2011 гг. показатели распространенности болезней и заболеваемости были существенно выше средних по стране [9]. Значительный рост заболеваемости в сочетании с реформированием первичной медицинской помощи (в районах Харьковской области была внедрена общеврачебная/семейная практика) обусловил необходимость поиска новых организационно-методических практик. Кроме

© А.Н. Беловол, А.Ф. Шипко, А.С. Сенаторова, Г.Р. Муратов, 2014

Таблица 1. Заболеваемость и распространенность заболеваний мочевыделительной системы на 1000 детского населения

Место проживания	Заболеваемость			Распространенность		
	2012	2013	средн. по Украине	2012	2013	средн. по Украине
Харьковская область	39,50	29,75	28,8	73,51	64,65	54,20
Харьковский район	34,37	24,70	–	73,10	55,20	–
Город Харьков	44,29	34,42	–	74,01	73,10	–

того, в служебных письмах главного детского нефролога МОЗ Украины (2009 г.) было обращено особое внимание на несоблюдение этапности оказания медицинской помощи, искусственное разделение этапов, отсутствие преемственности при использовании почечно-заместительной терапии.

Все это послужило основанием для создания в июне 2010 г. областного детского нефрологического центра (ОДНЦ) на базе Харьковской областной детской клинической больницы. Структурно ОДНЦ представлен стационарным отделением на 50 коек, консультативным отделением, кабинетами функциональной и ультразвуковой диагностики, тремя гемодиализными местами. Показатели деятельности ОДНЦ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Основные показатели деятельности областного детского нефрологического центра в 2012–2013 гг.

Показатель	2012	2013	Средний по Украине
Количество детей, госпитализированных в нефрологическое отделение	1669	1667	–
Количество детей, принятых на консультативном приеме	2281	1583	–
Работа койки	358,3	351,1	325,8
% выполнения плана койкоднев	107,0	105,4	–
Оборот койки	33,4	33,0	26,1
Средняя длительность пребывания больного на койке	10,7	10,5	11,3

Как видим, показатели использования койчного фонда выше средних по стране.

Только в течение 2013 г. в ОДНЦ обратилось более 3000 детей, которые получили как консультативную, так и стационарную меди-

цинскую помощь, из них из сельской местности – 1710 (52,5 %).

С целью контроля за состоянием тяжелых больных, своевременной коррекции терапии созданы реестры детей с хроническими заболеваниями почек (острые и хронические гломерулонефриты, поликистоз почек, единственная почка, хроническая почечная недостаточность).

Эффективность работы центра подтверждают не только снижающиеся показатели распространенности болезней и заболеваемости, но и динамика в нозологической структуре (табл. 3), инвалидности (табл. 4).

Структура заболеваний органов мочевыделительной системы на протяжении многих лет остается практически неизменной. По-

прежнему доминируют микробно-воспалительные заболевания, которые в течение последних трех лет имеют тенденцию к снижению. У подавляющего большинства детей пиелонефриты являются вторичными, развив-

Таблица 3. Заболеваемость и распространенность заболеваний мочевыделительной системы по отдельным нозологическим формам в Харьковской области

Заболевание почек	Заболеваемость			Распространенность		
	2012	2013	средн. по Украине	2012	2013	средн. по Украине
Острый гломерулонефрит	0,20	0,13	0,11	0,20	0,13	0,11
Хронический гломерулонефрит	0,03	0,04	0,04	0,28	0,28	0,35
Инфекции почек	4,95	4,23	2,60	17,41	15,86	10,0
В т. ч. хронический пиелонефрит	1,52	0,84	0,77	9,80	6,30	5,65

Таблица 4. Детская инвалидность (0–18 лет)
на 10 000 детского населения Харьковской области

Показатель	2012	2013	Средний по Украине
Абс. количество детей-инвалидов	199	204	2787
Показатель на 10 000 детей	4,7	4,8	3,5
Первичная инвалидность	0,47	0,45	0,5

шимися на фоне врожденных аномалий органов мочевыделительной системы.

Анализ возможных причин гипердиагностики инфекции мочевых путей показал, что диагноз инфекция мочевыделительной системы – обобщающий, применим только при первом обращении пациента за помощью, не дает точного представления о локализации очага воспаления и объединяет все инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевой системы, включая пиелонефрит, цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию. И очень часто он устанавливается только по одному анализу мочи. Поэтому больные с первичной инфекцией мочевых путей требуют обязательного дообследования для уточнения заключительного диагноза.

При минимальной лейкоцитурii в 35 % обращений диагноз инфекции мочевыделительной системы не подтверждается. При этом заболевание уточняется как дисметаболическая нефропатия, аномалия развития органов мочевыделительной системы, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. В остальных случаях диагностируется пиелонефрит, который в 90 % является обструктивным, в связи с чем в диагностической тактике необходим тщательный поиск врожденных аномалий развития органов мочевыделительной системы и нарушений уродинамики для раннего начала адекватной терапии, включая и оперативную коррекцию. Поэтому в кабинете телемедицины ОДКБ регулярно проводятся телемедицинские конференции не только с республиканскими клиниками, но и с районами Харьковской области с проведением онлайн консультирования пациентов, семинаров.

Показатель инвалидности сохраняется высоким, превышает средние значения по стране, показатель первичной инвалидности снизился и в течение 2012–2013 гг. оставался ниже среднего по стране.

В 70 % случаев инвалидность установлена детям со значимыми по развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) аномалиями

органов мочевыделительной системы, тогда как удельный вес иммунокомплексных заболеваний почек как причины инвалидности составил менее 20 %.

Все дети районов области, которые имеют статус ребенка-инвалида, в 98 % случаев обследованы в ОДНЦ в 2013 г.

Основными принципами диспансерного наблюдения детей с болезнями почек являются ранняя выявляемость и предупреждение прогрессирования хронических заболеваний почек.

На 01.01.2014 г. в Харьковской области состоит на диспансерном учете 60 детей с ХПН различной степени, прирост впервые установленной ХПН в 2013 г. составил 19 детей.

Программный хронический гемодиализ получали пять детей, всего проведено 804 сеанса гемодиализа. Проведение хронического гемодиализа в Харьковской области обеспечивается за счет средств государственного бюджета. Согласно современным стандартам, все пациенты с терминальной стадией ХПН должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию почки, что позволит обеспечить большую продолжительность и лучшее качество жизни, отмену гемодиализа. Совершенно очевидно, что трансплантология в педиатрии должна иметь большую государственную поддержку. В течение 2012 г. одному ребенку проведена трансплантация почки, один ребенок взят на очередь в лист ожидания донорской почки. Десять детей находятся в преддиализном периоде (семь – из районов Харьковской области, три – из г. Харькова).

В структуре причин ХПН, по данным ОДНЦ, преобладают врожденные аномалии органов мочевыделительной системы – 56 % детей (это дети с гипоплазией, поликистозом, дисплазией почек, пузырно-мочеточниковым рефлюксом высоких степеней, гидронефрозами, из них у 31,3 % детей с ХПН развилась после оперативной коррекции); наследственный нефрит привел к формированию ХПН в 6,1 %

случаев, а у 8,3 % детей отмечались приобретенные заболевания почек (первичные и вторичные гломерулонефриты, гемолитико-уремический синдром, мочекаменная болезнь и др.).

Особого внимания врачей требуют дети, оперированные в периоде новорожденности, в раннем возрасте, так как в нефрологические отделения такие больные поступают только при появлении изменений в анализах мочи, повышении артериального давления, а иногда уже с клиникой ХПН. Подобная клиническая ситуация является яркой иллюстрацией того, что проведение операции не решает проблему в полной мере, а оперированные дети требуют длительного диспансерного наблюдения у нефролога с проведением курсовой ренопротекции и контролем ее эффективности.

Для улучшения качества наблюдения за детьми, оперированными по поводу аномалий органов мочевыделительной системы, в ОДНЦ разработан «Лист обратной связи» с врачами-урологами.

Пациентам с острыми и хроническими гломерулонефритами, хронической почечной недостаточностью необходимо назначение ряда дорогостоящих лекарственных препаратов (иммуносупрессоры, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, статины, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, кетостерил, эритропоэтин, кардиопротекторы, гормон роста), которые используются для базисной терапии, при подготовке к гемодиализу, при проведении гемодиализа, повышая его эффективность, что требует создания государственной или региональной программы по обеспечению детей лекарственными препаратами за счет средств государственного или местного бюджета. Обеспечение детей терапией подобного рода имеет не только моральную, но и экономическую составляющую. Очевидно, что ренопротекция более перспективна в сравнении с почечно-заместительной терапией.

По данным ОДНЦ, при проведении ренопротекторной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у 32 % детей с послеоперационными пиелонефритами удалось добиться нормализации скорости клубочковой фильтрации и улучшения концентрационной способности почек, у 40 % детей уровень скорости клубочковой фильтрации оста-

вался прежним, без отрицательной динамики, а у ряда пациентов установлено прекращение склерозирования почек.

Выводы

Представленные статистические данные позволяют считать проведенную модернизацию нефрологической службы Харьковской области оптимальной.

Наиболее актуальными направлениями совершенствования нефрологической помощи детям в Харьковской области являются следующие.

1. Продолжение комплекса мероприятий по раннему выявлению детей с заболеваниями почек с позиций доказательной медицины, современных протоколов диагностики, лечения; скрининговых обследований, в том числе в антенатальном и постнатальном периодах.

2. Обеспечение персонифицированного контроля за реализацией индивидуальных планов реабилитации детей-инвалидов, своевременная их коррекция и действенный мониторинг состояния здоровья детей, лекарственного обеспечения с использованием возможностей служб по делам детей районных государственных администраций.

3. Продолжение практики выездов врачей-нефрологов в районы области в составе бригады: врач ультразвуковой диагностики, фельдшер-лаборант с набором тест-систем, позволяющих определить функциональное состояние почки.

4. Ведение реестров детей с хроническими заболеваниями почек (хронический гломерулонефрит, поликистоз почек, единственная почка, мочекаменная болезнь).

5. Обеспечение преемственности в работе между детскими нефрологами и урологами по диспансерному наблюдению за детьми, перенесшими хирургическую коррекцию врожденных аномалий органов мочевыделительной системы.

6. Дальнейшее внедрение нефробиопсии для верификации диагноза и определения терапевтической тактики.

7. Повышение информированности родителей детей с ХПН о трансплантации почек как методе выбора лечения ХПН и обязательное обследование в трансплантационных центрах для формирования листа ожидания донорской или родственной почки.

8. Обеспечение внедрения перитонеального диализа для детей в возрасте до 10 лет.

Литература

1. *Макеева Н.И.* Хроническое заболевание почек у детей: Наднозологический и нозологический подходы / Н.И. Макеева // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 25–28.
2. *Сухинин Н.В.* Заболеваемость детского населения мегополиса в условиях модернизации здравоохранения / Н.В. Сухинин // Педиатрия. – 2014. – № 93 (1). – С. 118–121.
3. *Моїсеєнко Р.О.* Аналіз та тенденція захворюваності дитячого населення України / Р.О. Моїсеєнко, Я.І. Соколовська, Т.К. Кульчицька, Т.М. Бухановська // Современная педиатрия. – 2010. – № 3 (31). – С. 13–17.
4. *Фомина С.П.* Прогнозування несприятливого перебігу гломерулонефриту з нефротичним синдромом у дітей: ензімуричні маркери / С.П. Фомина, І.В. Багдасарова, Л.Я. Мигаль // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 4. – С. 14–19.
5. *Колесников С.В.* Биомаркеры острого почечного повреждения: клинические аспекты / С.В. Колесников, А.С. Борисов // Нефрология и диализ. – 2013. – № 3. – С. 184–190.
6. *Кирюхин А.П.* Мини-инвазивные методы предтрансплантационной нефрэктомии у детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / А.П. Кирюхин, Ю.Ю. Соколов // Нефрология и диализ. – 2013. – № 4. – С. 258–262.
7. *Багдасарова И.В.* Состояние нефрологической помощи детям в Украине / И.В. Багдасарова // Матер. IV съезда нефрологов Украины, г. Киев, октябрь. – К., 2013.
8. *Возрастные аспекты и особенности использования методов эфферентной терапии у детей с острым повреждением почек / Б.С. Шейман, О.В. Бабичева, Н.А. Волошина [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 1. – С. 42–47.*
9. *Колибаєва Т.Ф.* Нефрологічна патологія у дітей Харківської області / Т.Ф. Колибаєва, Г.Р. Муратов, В.Д. Марковський [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 3 (35). – С. 17–21.

О.М. Біловол, А.Ф. Шипко, Г.С. Сенаторова, Г.Ф. Муратов

УДОСКОНАЛЕННЯ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ

Наведено результати аналізу діяльності обласного дитячого нефрологічного центру на базі стаціонарної багатопрофільної лікарні за п'ять років. Відмічено позитивні тенденції до збільшення ефективності нефрологічної служби дитячому населенню, зниження показників первинної інвалідності, поширеності захворюваності. Визначено актуальні напрями удосконалення нефрологічної допомоги дітям.

Ключові слова: діти, нефрологічна допомога, статистичні показники, організація охорони здоров'я.

A.N. Bilovol, A.F. Shipko, G.S. Senatorova, G.F. Muratov

IMPROVEMENT OF NEPHROLOGICAL HELP TO CHILDREN OF KHARKIV REGION

The analysis of activity of the regional children's nephrological center on the basis of stationary versatile hospital in 5 years is presented in article. Positive tendencies in the form of increase in efficiency of nephrological service to the children's population, decrease in indicators of primary disability, decrease in indicators of prevalence of incidence are noted. The actual directions of improvement of the nephrological help to children are defined.

Key words: children, nephrological help, statistics, organization of health care.

Поступила 09.04.14

УДК 616.12-008.331.1-053.6:616.1-037

*Н.В. Коновалова**Харьковский национальный медицинский университет
Областная детская клиническая больница***СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА
У ПОДРОСТКОВ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА eNOS**

Изучен полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (4/5-кратный повтор 27 нуклеотидных пар в интроне 4 (4b,4a) у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода и артериальной гипертензией и установлена его взаимосвязь с развитием артериальной гипертензии и поражением органов-мишеней.

Ключевые слова: полиморфизм гена, эндотелиальная NO-синтаза, подростки, артериальная гипертензия.

В настоящее время продолжается поиск кандидатных генов, кодирующих предрасположенность к различным заболеваниям, в том числе к артериальной гипертензии. Одним из генов-кандидатов, определяющих развитие сердечно-сосудистых заболеваний, признан ген синтазы оксида азота (NO) 3-го типа (eNOS3), который кодирует фермент – синтазу окиси азота и, таким образом, влияет на выработку NO. Оксид азота принимает участие в расслаблении гладкой мускулатуры сосудов, регуляции их роста, снижении адгезии тромбоцитов, в иммунных реакциях и др. [1–3]. Полиморфизм гена eNOS3 в 4-м интроне представлен двумя аллелями: аллелем b, в котором имеются пять повторяющихся фрагментов размером 27 нуклеотидных пар, и аллелем a, в котором только четыре таких повтора. В популяции аллель с пятью повторами встречается значительно чаще, чем с четырьмя [1]. У лиц, гомозиготных по редкому аллелю, имеющих генотип 4a/4a, повышен уровень нитратов и нитритов в крови, напрямую связанный со скоростью выработки NO эндотелием сосудов. Последнее свидетельствует о потенциальной генетической роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки NO [2]. Обнаружена достоверно большая частота аллеля a у пациентов с эссенциальной гипертензией в японской популяции, в группе больных с артериальной гипер-

тензией (АГ) и гипертрофией левого желудочка по сравнению со здоровыми [3].

В доступной нам литературе подобных исследований у пациентов детского возраста мы не обнаружили. В то же время сердечно-сосудистая патология остается одной из ведущих причин инвалидности и смертности среди взрослого населения, в ее структуре АГ занимает значимое место [4–7]. Одним из заболеваний, включающим АГ и ожирение, является гипоталамический синдром пубертатного периода. Установлено, что почти у 1/3 детей и подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода АГ «переходит» во взрослый период жизни [4, 5]. Изложенное обуславливает перспективность изучения полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота у подростков с избыточной массой тела и АГ, а также изучение взаимосвязи различных вариантов генотипа и уровня гомоцистеина сыворотки крови как независимого модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с АГ [8–10].

Целью настоящего исследования явилось совершенствование ранней диагностики поражения сердечно-сосудистой системы у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода, АГ путем изучения полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота и уровня гомоцистеина сыворотки крови при различном генотипе.

© Н.В. Коновалова, 2014

Материал и методы. Обследован 101 подросток, из них (88,1±3,1) % мальчиков и (11,9±3,2) % девочек, в возрасте от 14 до 17 лет, средний возраст – (15,8±0,66) лет, поступивших в областную детскую клиническую больницу с наличием у них в анамнезе указаний на эпизоды повышения артериального давления.

Изучены данные анамнеза и клиники, физического развития с определением объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), абдоминального ожирения (соотношение ОТ/ОБ), индекса массы тела (ИМТ). С целью уточнения диагноза проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата MDplus (Россия, Новосибирск). Изучено состояние сердечно-сосудистой системы методом доплерэхокардиографии по стандартной методике, рекомендованной Ассоциацией специалистов по эхокардиографии [11]. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота изучали с помощью полимеразной цепной реакции. Уровень гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с различным генотипом устанавливали методом иммуноферментного анализа. Полученные данные статистически обрабатывали с применением параметрических и непараметрических методов.

Результаты и их обсуждение. При изучении полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS установлено наличие следующих генотипов: 4b4b у 47 подростков [(46,5±7,3) %], 4b4a у 43 [(42,5±7,6) %], 4a4a у 11 подростков [(11±9,9) %]. Жалобы на наличие эпизодов повышения артериального давления выявлены у 90 % детей, независимо от генотипа.

Установлено наличие абдоминального типа ожирения и увеличение ИМТ у детей

с генотипом 4a4a (p=0,01). В группе подростков с генотипом 4a4a, по данным СМАД, преобладали стабильные формы АГ.

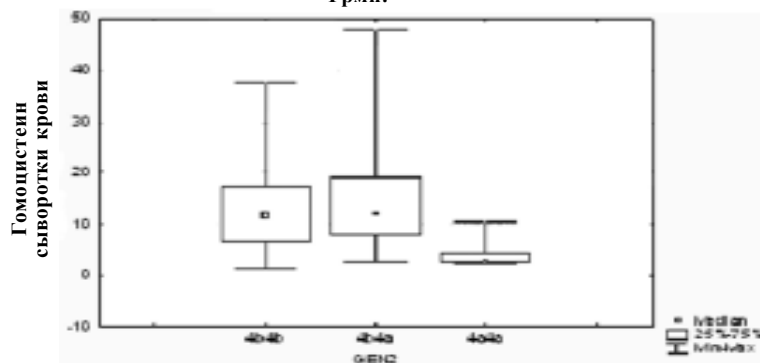
При анализе уровня гомоцистеина сыворотки крови установлены достоверные различия между группами пациентов с различным генотипом (p=0,0001), рисунок.

Так, уровень гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с генотипом 4b4b составил ME = 11,8 [LQ-6,9; UQ-17,3] мкмоль/л; 4b4a – ME = 12,2 [LQ-7,9; UQ- 19,3] мкмоль/л; 4a4a – ME = 2,9 [LQ-2,5; UQ-4,6] мкмоль/л. Достоверные отличия уровня гомоцистеина установлены для пациентов с генотипом 4a4a (p=0,0001).

Поскольку повышение уровня гомоцистеина связано с оксидационным стрессом, так как данная аминокислота является предшественником главного клеточного антиоксидантного соединения – глутатиона, в результате образуются свободные радикалы, изменяющие течение окислительно-восстановительных процессов внутри клетки [10]. Эндогенный NO может регулировать метильный цикл потоком железа и активированием цистатион-β-синтазы, изменяя направления метильного цикла с реметилирования на транссульфирование, сохраняя внутриклеточный резерв глутатиона с помощью адаптационных процессов. Изложенное объясняет выявление наименьшего содержания гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с генотипом 4a4a.

Установлены достоверные различия между уровнями триглицеридов (p < 0,05), липопротеидов очень низкой плотности (p < 0,05) и инсулина (p < 0,05) у пациентов с различным генотипом.

Диаграмма размаха по группам
Грми:



Уровень гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с различным генотипом

Выводы

1. Определение уровня гомоцистеина сыворотки крови как независимого модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и изучение полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота целесообразно проводить у подростков с артериальной гипертензией и избыточной массой тела с целью стратификации факторов кардиоваскулярного риска.

2. Достоверные отличия уровня гомоцистеина сыворотки крови, установленные у пациентов с генотипом *4a4a* ($p=0,0001$), выявленные изменения уровня триглицеридов

($p < 0,05$), липопротеидов очень низкой плотности ($p < 0,05$) и инсулина сыворотки крови ($p < 0,05$) по сравнению с установленными у подростков генотипами *4b4b* и *4b4a* позволяют отнести первых к группе повышенного риска по развитию и прогрессированию артериальной гипертензии и связанных с нею поражений органов-мишеней.

3. Перспективным считаем продолжение исследований в данном направлении с целью уточнения прогностических факторов поражения сердечно-сосудистой системы у подростков с избыточной массой тела и артериальной гипертензией.

Литература

1. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава, Т.В. Сергеева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 4. – С. 43–50.
2. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and blood pressure, left ventricular mass and carotid artery atherosclerosis in a population-based cohort / J. Karvonen, H. Kauma, K. Kervinen [et al.] // J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 251. – P. 102–110.
3. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease / A. Persu, M.S. Stoenoiu, T. Messiaen [et al.] // Hum Molecul Genet. – 2002. – Vol. 11. – P. 229–241.
4. Мищенко Л.А. Артериальная гипертензия у детей и подростков / Л.А. Мищенко // Здоров'я України. – 2006. – № 24 (1). – С. 52–54.
5. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О.А. Кисляк. – М., 2007. – 288 с.
6. Діагностика та лікування первинної артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків (методичні рекомендації) / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Л.І. Місюра [та ін.]. – К.: НМУ, 2006. – 43 с.
7. Сиренко Ю.Н. Артериальная гипертензия и сопутствующая патология / Ю.Н. Сиренко. – Донецк: Вид. Заславский О.Ю., 2010. – 384 с.
8. Шевченко О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олефренко // Лаборатория. – 2002. – № 1. – С. 3–7.
9. Beaudin A.E. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression / A.E. Beaudin, P.J. Stover // Birth. Defects Res. C. Embryo Today. – 2007. – Vol. 81. – P. 183–203.
10. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis / A. Coppola, G. Davi, V. De Stefano [et al.] // Semin Thromb Hemost. – 2000. – Vol. 26. – P. 243–254.
11. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей: руководство для врачей / А.С. Воробьев. – СПб.: Изд-во спец лит-ры, 2010. – 543 с.

Н.В. Коновалова**СТРАТИФІКАЦІЯ ФАКТОРІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ПІДЛІТКІВ З ГІПОТАЛАМІЧНИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ Й АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ eNOS**

Досліджено поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (4/5-разовий повтор 27 нуклеотидних пар в інтроні 4 (*4b,4a*)) у підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду й артеріальною гіпертензією та визначено його взаємозв'язок з розвитком артеріальної гіпертензії й ураженням органів-мішеней.

Ключові слова: поліморфізм гена, ендотеліальна NO-синтаза, підлітки, артеріальна гіпертензія.

N.V. Konovalova**STRATIFICATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADOLESCENTS WITH DIENCEPHALIC SYNDROME OF PUBERTY AND ARTERIAL HYPERTENSION ON THE GENOTYPE eNOS**

The authors investigated endothelial nitrogen oxide synthase gene polymorphism 4/5-fold repeat of 27 nucleotide pairs in intron 4 (*4b,4a*) in adolescents with diencephalic syndrome of puberty and arterial hypertension, lesion of organ-target.

Key words: gene polymorphism, endothelial nitrogen oxide synthase, adolescents, arterial hypertension.

Поступила 13.10.14

ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.895.4-055.1-008.47-07

*Н.А. Марута, А.Т. Яцина**ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков***ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ
ДЕПРЕССИЙ У МУЖЧИН**

С целью изучения гендерной специфики клинических проявлений депрессивных расстройств обследовано 117 мужчин (62 больных с расстройством адаптации, пролонгированной депрессивной реакцией F43.21, и 55 больных с аффективным расстройством, депрессивным эпизодом F32.0-32.1), которые составили основную группу исследования. В качестве контрольной группы в исследовании участвовало 98 женщин: 51 женщина с депрессией F43.21 и 47 женщин с депрессиями F32.0, F32.1. Изучены особенности синдромальной и клинико-патопсихологической структуры депрессивных расстройств, специфика их двигательных, когнитивных, поведенческих, эмоциональных и соматовегетативных проявлений в сравнительном гендерном аспекте. Проанализированы особенности комплайенса при депрессиях у мужчин и женщин. Выделены основные гендерно-обусловленные клинико-психопатологические особенности экзогенных и эндогенных депрессий у мужчин.

Ключевые слова: депрессивная реакция, депрессивный эпизод, гендерная специфика, клинико-психопатологические особенности, комплайенс.

Актуальность проблемы депрессий обусловлена большой их распространенностью и тяжестью последствий. Так, по данным клинико-эпидемиологических исследований заболеваемость депрессиями в мире приближается к 6 %. Ежегодно около 100 млн жителей нашей планеты обнаруживают признаки депрессии и соответственно нуждаются в адекватной медицинской помощи [1–3]. Медико-социальные последствия депрессий включают широкий спектр клинических и социальных аспектов, к которым следует отнести хроническое течение, рецидивирование, снижение качества жизни, адаптационных возможностей пациента, профессионального статуса, увеличение суицидального риска [1–2, 4–9].

Важным условием минимизации негативных медико-социальных последствий депрессий является своевременная постановка диагноза и проведение терапии на как можно более ранних сроках заболевания. Длительное пребывание в болезненном состоянии существенно влияет как на курацию текущего депрессивного состояния, так и на прогноз заболевания в целом, поскольку повышает риск

развития повторных депрессивных эпизодов и способствует формированию хронического течения заболевания [2–4, 6].

Одним из направлений в усовершенствовании помощи больным с депрессиями является максимальная индивидуализация лечебно-диагностических программ, учитывающих специфику пола, возраста, этнокультуральных особенностей пациента с депрессией, что и определило цель настоящего исследования – изучить гендерную специфику клинико-психопатологической структуры депрессивных расстройств и особенности комплайенса у мужчин.

Обследовано 117 мужчин: 62 с экзогенными депрессиями (расстройством адаптации, пролонгированной депрессивной реакцией – F43.21) и 55 – с эндогенными депрессиями (аффективным расстройством, депрессивным эпизодом – F32.0-32.1), которые составили основную группу. В качестве контрольной группы в исследовании участвовало 98 женщин: 51 женщина с экзогенными депрессиями (F43.21) и 47 – с эндогенными (F32.0, F32.1).

© Н.А. Марута, А.Т. Яцина, 2014

В работе использован клинико-психопатологический метод (анализ жалоб, симптомов, синдромов и их динамики), дополненный шкалой депрессии Гамильтона (HDRS) и методикой исследования уровня и типа комплайенса [6, 10].

Дифференцированный анализ синдромальных вариантов депрессивного расстройства показал, что у мужчин значительно чаще отмечались тоскливый (23,1 % случаев, $p < 0,01$), апатико-динамический (14,5 % случаев, $p < 0,01$) и обсессивный (11,9 % случаев, $p < 0,05$) синдромальные варианты депрессий. У женщин преобладали истерические (в 25,5% случаев, при $p < 0,01$), соматовегетативные (19,4 % случаев, $p < 0,05$) и сенестопихондрические (10,2 % случаев, $p < 0,01$) депрессии. При этом у мужчин с депрессивным эпизодом чаще встречалась тоскливая (меланхолическая, в 32,7 % случаев) и апатико-динамическая (в 25,5 % случаев) депрессия по сравнению с мужчинами с депрессивной реакцией (F43.21), где данные синдромальные варианты отмечались в 14,5 и в 4,8 % случаев, $p < 0,01$.

У мужчин с расстройством адаптации, пролонгированной депрессивной реакцией (F43.21), чаще отмечался обсессивный вариант депрессии (16,1 % случаев) по сравнению с мужчинами с депрессивным эпизодом – 7,3 % случаев, $p < 0,01$.

Согласно данным шкалы Гамильтона (HDRS), уровень выраженности депрессии у мужчин был выше – (6,4±2,2) балла, чем у женщин – (12,1±1,8) балла, $p < 0,05$. Проведенный анализ уровня выраженности депрессии у мужчин с различной формой депрессии не выявил статистически достоверных различий.

В группе мужчин с депрессивным расстройством в клинике депрессии преобладали: чувство вины [(3,3±0,3) балла, $p < 0,01$] в выраженной степени; генитальные симптомы [(2,6±0,3) балла, $p < 0,05$], депрессивное настроение [(2,5±0,2) балла, $p < 0,05$], обсессивно-компульсивные проявления [(2,5±0,4) балла, $p < 0,01$], суицидальные намерения [(2,1±0,2) балла, $p < 0,05$] и психическая тревога [(1,8±0,4) балла, $p < 0,01$] в умеренной степени.

В группе больных женщин в клинике депрессии преобладали: соматическая тревога [(3,3±0,4) балла, $p < 0,01$], ипихондрические эквиваленты депрессии [(3,2±0,3) балла, $p < 0,01$] в выраженной степени; бессонница [(2,6±0,3)

балла, $p < 0,05$], снижение работоспособности и активности [(2,3±0,3) балла, $p < 0,05$], общие соматические симптомы [(2,1±0,2) балла, $p < 0,01$] и ажитация [(1,9±0,2) балла, $p < 0,01$] в умеренной степени.

Анализ уровня выраженности отдельных клинических проявлений депрессии у мужчин с различными ее формами показал, что в клинике депрессии у мужчин с депрессивным эпизодом преобладали: чувство вины [(3,7±0,2) балла, $p < 0,01$] в выраженной степени, суицидальные намерения [(2,9±0,3) балла, $p < 0,05$] в умеренно-выраженной степени, а у мужчин с пролонгированной депрессивной реакцией – психическая тревога [(3,5±0,3) балла, $p < 0,01$], генитальные симптомы [(3,2±0,1) балла, $p < 0,01$] и обсессивно-компульсивные проявления [(3,3±0,2) балла, $p < 0,01$] в выраженной степени.

В клинике эмоциональных расстройств у мужчин с депрессией преобладали: тоска (41,9 % случаев, $p < 0,01$), печаль (35,9 % случаев, $p < 0,01$), суточные колебания настроения (35,0 % случаев, $p < 0,01$), горе (34,2 %, $p < 0,01$), ангедония (33,3 % случаев, $p < 0,05$), безразличие (21,4 %, $p < 0,05$) и страх (18,8 % случаев, $p < 0,05$).

В клинике эмоциональных расстройств у женщин с депрессивными расстройствами чаще регистрировали: неудовлетворенность собой (43,9 % случаев, $p < 0,01$), недовольствие (33,7 % случаев, $p < 0,01$), чувство оскорбления (31,6 % случаев, $p < 0,01$), неприязнь (24,5 % случаев, $p < 0,01$), постоянное ощущение усталости (23,5 % случаев, $p < 0,01$), возмущение (22,4 % случаев, $p < 0,01$) и обиду (13,3 % случаев, $p < 0,05$).

В клинике эмоциональных расстройств у мужчин с депрессивным эпизодом преобладали: тоска (58,2 % случаев, $p < 0,01$), суточные колебания настроения (54,5 % случаев, $p < 0,01$), ангедония (41,8 % случаев, $p < 0,05$) и безразличие (36,4 % случаев, $p < 0,01$), а у мужчин с расстройством адаптации, пролонгированной депрессивной реакцией, – горе (45,2 % случаев, $p < 0,01$), печаль (41,9 % случаев, $p < 0,05$) и страх (25,8 % случаев, $p < 0,05$).

Анализ гендерных различий в клинике поведенческих расстройств показал, что у мужчин с депрессивными расстройствами преобладали обсессивно-компульсивные (16,2 % случаев, $p < 0,05$) и ананкастные (склонность к сомнениям, осторожности, детализации, пра-

вилам и порядку, чрезмерная добросовестность и педантизм, приверженность социальным нормам и т. д.) (9,4 % случаев, $p < 0,01$) расстройства. У женщин с депрессией основными поведенческими расстройствами были расстройства диссоциативного круга (32,7 % случаев, $p < 0,01$).

Анализ поведенческих расстройств у мужчин с различными формами депрессии показал, что обсессивно-компульсивные (22,6 % случаев) и ананкастные (14,5 % случаев) расстройства преобладали у мужчин с расстройством адаптации, пролонгированной депрессивной реакцией (при $p < 0,01$).

В клинике расстройств мышления и когнитивных функций у мужчин с депрессивными расстройствами преобладали: идеи малоценности (сниженная самооценка, ощущение вины, идеи вины и наказания за ошибки, совершенные в прошлом и т. д.) (55,6 % случаев, $p < 0,01$), трудности в принятии решений (откладывания, невозможность принять решение) (53,0 % случаев, $p < 0,01$), мысли о смерти и самоубийстве, суицидальное решение, намерение (38,5 % случаев, $p < 0,05$), ригидность мышления (23,9 % случаев, $p < 0,05$) и навязчивые мысли (21,4 % случаев, $p < 0,05$).

У женщин с депрессией основными расстройствами мышления и когнитивных функций были повышенная чувствительность к критике в свой адрес (62,2 % случаев, $p < 0,01$), снижение уровня концентрации внимания (61,2 % случаев, $p < 0,05$), нарушения памяти (в основном зрительной и кратковременной) (59,2 % случаев, $p < 0,05$) и ипохондрические идеи (46,9 % случаев, $p < 0,01$).

Анализ расстройств мышления и когнитивных функций у мужчин с различными вариантами депрессии показал, что идеи малоценности (78,2 % случаев) и мысли о смерти и самоубийстве, суицидальные решения, намерения (52,7 % случаев) преобладали у мужчин с аффективным расстройством, депрессивным эпизодом. Трудности в принятии решений (64,5 % случаев), ригидность мышления (30,6 % случаев) и навязчивые мысли (29,0 % случаев) ведущими были в клинической симптоматике у мужчин с расстройством адаптации, пролонгированной депрессивной реакцией ($p < 0,01$).

Среди соматовегетативных расстройств у мужчин с депрессией преобладали сексу-

альные нарушения (преимущественно эректильные) (41,9 % случаев, $p < 0,01$), нарушения со стороны мочевыделительной системы (частые, болезненные мочеиспускания, боли в области мочевого пузыря, паха) (37,6 % случаев, $p < 0,05$), запоры (26,5 % случаев, $p < 0,05$) и снижение массы тела (18,8 % случаев, $p < 0,05$).

У женщин с депрессией в клинике соматовегетативных проявлений преобладали: нарушения сна (нарушение засыпания и раннее пробуждение) (41,8 % случаев, $p < 0,01$), вегетативно-висцеральные кризы (преимущественно симпатoadреналовые) (37,8 % случаев, $p < 0,01$), головные боли (нервно-мышечного и нервно-сосудистого характера) (36,7 % случаев, $p < 0,01$), гипергидроз (29,6 % случаев, $p < 0,05$), нарушения дыхания (расстройство дыхательного ритма, ларингоспазм, кашель) (27,6 % случаев, $p < 0,05$), нарушения сердечно-сосудистой системы (кардиалгический синдром, нарушение сердечного ритма) (24,5 % случаев, $p < 0,01$).

При этом у мужчин с аффективными расстройствами среди соматовегетативных расстройств чаще встречались снижение массы тела (в 27,3 % случаев, $p < 0,01$) и запоры (43,6 % случаев, $p < 0,05$), а у мужчин с психогенными депрессиями – нарушения со стороны мочевыделительной системы (41,9 % случаев, $p < 0,05$) и сексуальные расстройства (46,8 % случаев, $p < 0,05$).

Сенсорные проявления в клинике депрессии у мужчин были менее представлены, чем у женщин. Так, у женщин с депрессиями чаще отмечалось наличие нарушений чувствительности (21,4 % случаев, $p < 0,01$) (преимущественно парестезии и гиперестезии) и психосенсорных нарушений (21,4 % случаев, $p < 0,05$) по сравнению с больными депрессией мужчинами.

Анализ гендерных особенностей комплайенса показал, что у мужчин с депрессивными расстройствами преимущественно диагностировали низкий (37,6 % случаев, $p < 0,01$) и частичный (36,8 % случаев, $p < 0,05$) типы комплайенса. У женщин с депрессиями достоверно чаще фиксировали полный (34,7 % случаев, $p < 0,05$) и частичный (46,9 % случаев, $p < 0,05$) типы.

При этом частичный уровень комплайенса преобладал у мужчин с депрессивными

реакциями (40,3 % случаев, $p < 0,05$), а низкий уровень – у мужчин с депрессивным эпизодом (60,0 % случаев, $p < 0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что мужчины с депрессивными расстройствами чаще, чем женщины, нарушали схему дозировку и время приема лекарственных средств, у них отмечались пропуски психообразовательных и психотерапевтических занятий.

По типу комплайенса у мужчин с депрессиями преобладали пассивный (28,3 % случаев) и формальный (24,8 % случаев) варианты комплайенса ($p < 0,01$). У женщин преимущественно отмечались конструктивный (28,6 % случаев, $p < 0,05$), нестабильный (25,5 % случаев, $p < 0,01$) и негативистический (24,5 %, $p < 0,01$) типы. При этом формальный тип комплайенса преобладал у мужчин с депрессивными реакциями (32,3 % случаев), а пассивный – у мужчин с депрессивным эпизодом (41,8 % случаев), $p < 0,01$.

Следовательно, для мужчин с депрессивными расстройствами при проведении лечебных мероприятий было характерно частичное осознание болезни, избирательность в отношении методов лечения, формальное отношение к терапевтическим договоренностям, организации лечебного процесса и недостаточное осознание необходимости изменения стиля жизни. В отношении лечения присутствовали слабые побудительные функции мотивов, недоверие к врачу, инертность, фаталистические установки, обесценивание результатов лечения, пассивное подчинение лечебным процедурам и психотерапии.

Подводя итоги проведенному исследованию, можно выделить следующие ассоциированные с полом клинико-психопатологические особенности депрессий у мужчин.

Депрессии у мужчин характеризуются пассивным и формальным типами комплайенса, преобладанием тоскливого, апатико-динамического и обсессивного вариантов депрессии умеренной степени выраженности. В структуре депрессии у мужчин среди эмоциональных расстройств отмечаются следующие: умеренно выраженное депрессивное настроение, тревога, тоска, печаль, суточные колебания настроения, горе, ангедония, без-

различие и страх; среди расстройств поведения – умеренно выраженные обсессивно-компульсивные и ананкастные расстройства; среди расстройств мышления и когнитивных функций – чувство вины, идеи малоценности, трудностей в принятии решений и умеренно выраженные мысли о смерти и самоубийстве, суицидальные решения, намерения, навязчивые мысли; среди соматовегетативных расстройств – сексуальные нарушения; нарушения мочевыделительной системы (частые, болезненные мочеиспускания, боли в области мочевого пузыря, паха), запоры и снижение массы тела.

При этом аффективное расстройство, депрессивный эпизод легкой–средней степени тяжести у мужчин проявляется преимущественно тоскливым и апатико-динамическим вариантом депрессии (умеренной степени выраженности) и характеризуется пассивным типом комплайенса. В клинике аффективного расстройства, депрессивного эпизода легкой–средней степени тяжести у мужчин преобладают тоска, суточные колебания настроения, ангедония, безразличие, чувство вины (в выраженной степени), идеи малоценности, умеренно-выраженные мысли о смерти и самоубийстве, суицидальные решения, намерения, снижение массы тела и запоры.

Расстройство адаптации, пролонгированная депрессивная реакция у мужчин проявляется преимущественно обсессивным вариантом депрессии умеренной степени выраженности и характеризуется формальным типом комплайенса. В клинике расстройства адаптации, пролонгированной депрессивной реакции у мужчин преобладают: психическая тревога (в выраженной степени), горе, печаль, страх, выраженные обсессивно-компульсивные расстройства, ананкастные расстройства, трудности в принятии решений, ригидность мышления, навязчивые мысли, выраженные нарушения со стороны мочевыделительной системы и сексуальные нарушения.

Полученные в ходе исследования результаты представляют особый интерес для разработки персонифицированных гендерно-ориентированных критериев диагностики и терапии больных с депрессиями.

Литература

1. *Краснов В.Н.* Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 76 с.
2. *Смулевич А.Б.* Депрессии в клинической практике врачей общемедицинских специальностей [Электронный ресурс] / А.Б. Смулевич // РМЖ. – 2011. – № 9. – Режим доступа : http://www.rmj.ru/articles_7662.htm
3. Стан психічного здоров'я населення та перспективи розвитку психіатричної допомоги в Україні / М.К. Хобзей, П.В. Волошин, Н.О. Марута [та ін.] // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, Вип. 3 (72). – С. 13–19.
4. *Марута Н.А.* Депрессии в общемедицинской практике / Н.А. Марута, Л.Н. Юрьева, А.И. Мамчур. – К., 2009. – 30 с.
5. *Марута Н.А.* Диагностика и терапия униполярных депрессий в современных условиях: мифы и реальность / Н.А. Марута // Независимый психиатрический журнал. – 2012 – Вып. IV. – С. 8–15.
6. *Смулевич А.Б.* Депрессии в общей медицине: руководство для врачей / А.Б. Смулевич. – М. : Мед. информ. агентство, 2007. – 256 с.
7. *Baldwin R.C.* Depression in later life / R.C. Baldwin. – N.Y. : Oxford university press, 2010. – 118 p.
8. *Rutz W.* Male depression and suicide [Электронный ресурс] / W. Rutz. – Tallinn : 10th ECNP, 2009. – S.1.03 / CD
9. *Savada N.* Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review / N. Savada, H. Uchida, T. Suzuki // Eur. neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 19, Suppl. 3. – P. 370.
10. *Шестопалова Л.Ф.* Уровни и типы комплайенса больных с алкогольной зависимостью / Л.Ф. Шестопалова, Н.Н. Лесная // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2010. – № 1–2 (24–25). – С. 68–74.

Н.О. Марута, А.Т. Яцина

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ ДЕПРЕСІЙ У ЧОЛОВІКІВ

З метою вивчення гендерної специфіки клінічних проявів депресивних розладів обстежено 117 чоловіків (62 хворих з розладом адаптації, пролонгованої депресивною реакцією F43.21, і 55 хворих з афективним розладом, депресивним епізодом F32.0-32.1), які склали основну групу дослідження. В якості контрольної групи в дослідженні брали участь 98 жінок: 51 жінка з депресією F43.21 і 47 жінок з депресіями F32.0, F 32.1. Вивчено особливості синдромальної та клініко-пато-психологічної структури депресивних розладів, специфіка їх рухових, когнітивних, поведінкових, емоційних та соматовегетативних проявів у порівняльному гендерному аспекті. Проаналізовано особливості комплайенса при депресіях у чоловіків і жінок. Виділено основні гендерно-обумовлені клініко-психопатологічні особливості екзогенних і ендогенних депресій у чоловіків.

Ключові слова: депресивна реакція, депресивний епізод, гендерна специфіка, клініко-психопатологічні особливості, комплайєнс.

N.O. Maruta, A.T. Yatsyna

PECULIARITIES OF THE CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL STRUCTURE OF DEPRESSIONS IN MALE PATIENTS

In order to investigate a gender specificity of clinical manifestations of depressive disorders 117 male patients (including 62 patients with adjustment disorder, prolonged depressive reaction F43.21, and 55 patients with affective disorders, depressive episode F32.0-32.1) were examined. They formed the main group of the study. The control group of the study consisted of 98 female patients, including 51 female patients with depression F43.21 and 47 female patients with depressions F32.0, F32.1. Peculiarities of the syndrome and clinical-pathopsychological structure of depressive disorders, a specificity of their motor, cognitive, behavioral, emotional, and somatic-vegetative manifestations were investigated in a comparative gender aspect. Peculiarities of compliance in male and female patients with depressions were analyzed. The main gender-related clinical-psychopathological peculiarities of exogenous and endogenous depressions in male patients were determined.

Key words: depressive reaction, depressive episode, gender specificity, clinical-psychopathological peculiarities, compliance.

Поступила 06.05.14

УДК 616.895.4:616.891-008.47-07

А.А. Назарчук

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

ДЕПРЕССИИ, КОМОРБИДНЫЕ С ТРЕВОЖНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ)

Обследовано 59 больных с аффективным расстройством, депрессивным эпизодом легкой–средней тяжести (F32.0-F32.1), коморбидным с тревожными расстройствами (30 больных с F41.0 – паническое расстройство и 29 больных с F41.1 – генерализованное тревожное расстройство), а также 52 больных с аффективным расстройством, депрессивным эпизодом легкой–средней степени тяжести (F32.0-F32.1) без коморбидной патологии. Проведен синдромальный анализ и анализ психопатологической симптоматики, изучена специфика тревожной и депрессивной симптоматики, а также феноменологическая структура депрессий, коморбидных с тревожными расстройствами. Выделены основные клинико-психопатологические особенности депрессий, коморбидных с тревожными расстройствами, разработаны критерии их диагностики.

Ключевые слова: депрессия, коморбидность, тревожные расстройства, клинико-психопатологические особенности.

Для преодоления медико-социальных и экономических последствий депрессий требуется своевременная их диагностика и эффективная терапия [1–3].

Существенным препятствием реализации своевременной диагностики и эффективной терапии депрессивных расстройств является проблема коморбидности депрессий. Депрессии редко протекают изолированно, сочетаясь как с соматической, так и психической патологией. У таких пациентов отмечается наличие как соматических (неврологические, воспалительные, эндокринные заболевания, заболевания внутренних органов), так и психических расстройств (тревожные расстройства, расстройства личности, аддикции и др.) [4–7]. Наличие сочетанной патологии обуславливает перекрывание симптомов, видоизменяет клиническую картину, течение и исход депрессивного расстройства и из-за межлекарственного взаимодействия значительно усложняет процесс терапии [6].

В структуре коморбидных депрессий первое место занимают тревожные расстройства, встречающиеся у 50 % пациентов с депрессией [7, 8].

На сегодняшний день имеется большое количество исследований, посвященных изучению как депрессивных, так и тревожных расстройств, однако остаются малоизученны-

ми вопросы, касающиеся изменений их клинических характеристик в результате взаимодействия данных расстройств при их коморбидности.

Цель данного исследования – изучить клинико-психопатологические особенности депрессий, коморбидных с тревожными расстройствами.

Материал и методы. Обследовано 111 человек, из которых основную группу составили 59 больных с депрессивным эпизодом легкой–средней тяжести (F32.0–F32.1), коморбидным с тревожными расстройствами (30 больных с F41.0 – паническое расстройство и 29 больных с F41.1 – генерализованное тревожное расстройство). Группу сравнения составили 52 больных с депрессивным эпизодом легкой–средней степени тяжести (F32.0–F32.1) без коморбидной патологии.

Использовали клинико-психопатологический метод (сбор и анализ анамнестических данных, жалоб, симптомов и синдромов), дополненный клиническими оценочными шкалами: опросником выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised-SCL-90-R), шкалой Гамильтона для оценки тревоги (HARS) и оценочной шкалой депрессии Гамильтона (HARS) [9–11].

Анализ структуры психопатологической симптоматики (по данным опросника Symptom

© А.А. Назарчук, 2014

Check List-90-Revised-SCL-90-R) показал, что депрессии, коморбидные с тревожными расстройствами, характеризовались выраженной соматизацией (ощущением телесной дисфункции кардиоваскулярной, гастроинтестинальной, респираторной, нервной и других систем) (38,9 % случаев, $p < 0,01$) с высоким уровнем психического дистресса GSI (72,9 % случаев, $p < 0,05$) и высокой его интенсивностью (PSDI) (79,7 % случаев, $p < 0,05$). В контрольной группе выраженная соматизация отмечалась в 17,3 % случаев, высокий уровень психического дистресса GSI – в 44,2 % случаев, а высокая его интенсивность (индекс PSDI) – у 55,8 % больных.

В структуре коморбидной тревожной симптоматики (по данным шкалы HARS) при депрессиях, сопровождающихся тревожными расстройствами, отмечалось наличие выраженных сердечно-сосудистых симптомов [(2,7±0,4) балла, $p < 0,01$], тревожного настроения [(2,5±0,4) балла, $p < 0,01$], вегетативных [(2,5±0,6) балла, $p < 0,05$], респираторных [(2,3±0,5) балла, $p < 0,01$] симптомов и страхов [(2,3±0,3) балла, $p < 0,01$].

При этом выраженность сердечно-сосудистых (26,7 % случаев, $p < 0,05$), вегетативных (46,7 % случаев, $p < 0,01$), респираторных симптомов (23,3 % случаев, $p < 0,05$) и страха (40,0 % случаев, $p < 0,05$) преобладала у больных с коморбидным паническим расстройством, а выраженность тревожного настроения (72,4 % случаев, $p < 0,01$) – у больных с коморбидным генерализованным тревожным расстройством.

Выраженность сердечно-сосудистых симптомов, тревожного настроения, вегетативных симптомов, респираторных симптомов и страхов у больных контрольной группы составила (1,2±0,2), (0,9±0,3), (1,3±0,3), (0,4±0,3) и (0,3±0,2) баллов соответственно.

При депрессиях, коморбидных с тревожными расстройствами, интенсивность депрессии (по шкале HDRS) была более выраженной – (17,8±2,3) балла, что соответствует умеренно-выраженной степени депрессии), по сравнению с контрольной группой – (13,4±2,1) балла – умеренная степень депрессии, $p < 0,05$. При этом значимых различий в выраженности депрессивного расстройства у больных депрессией с коморбидным паническим расстройством и коморбидным генерализован-

ным тревожным расстройством обнаружено не было, данные показатели по формам тревожных расстройств составили (17,2±2,3) и (18,4±1,9) балла соответственно.

В структуре депрессивной симптоматики (по шкале HDRS) больных с коморбидными тревожными расстройствами отмечалось значительное преобладание умеренно-выраженных ипохондрических эквивалентов депрессивного расстройства [(2,7±0,9) балла, $p < 0,01$] у 63,3 % больных с паническим расстройством и у 65,5 % больных с генерализованным расстройством, $p < 0,01$; соматической тревоги [(2,5±0,7) балла, $p < 0,01$] у 66,7 % больных с паническими атаками и у 68,9 % с генерализованной тревогой, $p < 0,01$; общесоматических симптомов [(2,4±1,0) балла, $p < 0,01$] у 46,7 % больных с паническими атаками и у 44,8 % с генерализованной тревогой, $p < 0,01$].

В контрольной группе выраженность ипохондрических эквивалентов депрессивного расстройства, соматической тревоги и общесоматических симптомов не превышала значений в (1,3±0,5), (1,2±0,5) и в (0,9±0,4) балла соответственно.

Результаты синдромального анализа показали, что депрессии, коморбидные с тревожными расстройствами, характеризовались преобладанием сенестоипохондрического варианта депрессии (в 50,0 % случаев у больных с паническими атаками и в 48,3 % случаев у больных с генерализованной тревогой, $p < 0,01$). В контрольной группе сенестоипохондрическая депрессия встречалась лишь в 7,7 % случаев.

Сенестоипохондрический вариант депрессии у больных с коморбидными тревожными расстройствами характеризовался сочетанием сниженного настроения с сенестопатиями и ипохондрическими опасениями по поводу состояния своего физического здоровья, наличия у себя нераспознанного заболевания или последствий уже имеющегося заболевания. В депрессивном аффекте преобладало сочетание сниженного настроения с плаксивостью, раздражительностью, многочисленными вегетативными расстройствами. Сенестопатии локализовались в различных участках тела, внутри и на его поверхности и проявлялись чувством жжения, распирания, набухания, давления, сжатия, перекручивания,

покальвания. Ипохондрические расстройства проявлялись в сосредоточенности на своих физических ощущениях и в необоснованных мрачных догадках и прогнозах по поводу собственного здоровья и несуществующего заболевания. Больные активно искали помощи у различных специалистов, требовали различных консультаций и дополнительных диагностических процедур.

В клинике депрессии двигательное беспокойство чаще встречалось у больных депрессией с коморбидным генерализованным тревожным расстройством (34,5 % случаев, $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, где двигательное беспокойство отмечалось в 11,5 % случаев. У больных депрессией с коморбидным паническим расстройством двигательное беспокойство фиксировалось только у 10,0 % обследованных.

Исследование мышления и когнитивных функций показало, что у больных депрессией, сопровождающейся коморбидными тревожными расстройствами, в клинике депрессивного расстройства преобладали ипохондрические идеи (37,3 % случаев, $p < 0,01$) и ригидность мышления (30,5 % случаев, $p < 0,05$).

При этом в структуре клинических проявлений депрессии ипохондрические идеи одинаково часто встречались у больных депрессией как с коморбидным паническим расстройством (36,7 % случаев, $p < 0,01$), так и с коморбидным генерализованным тревожным расстройством (37,9 % случаев, $p < 0,01$). Ригидность мышления чаще отмечалась в клинике депрессии у первых (40,0 % случаев, $p < 0,01$), у вторых фиксировалась лишь в 20,7 % случаев.

У больных контрольной группы ипохондрические идеи и ригидность мышления встречались в 11,5 и 17,3 % случаев соответственно.

В клинике эмоциональных расстройств у больных основной группы преобладали неудовлетворенность собой (37,3 % случаев, $p < 0,05$), уныние (33,9 % случаев, $p < 0,05$) и отчаяние (32,2 % случаев, $p < 0,01$).

Анализ распределения эмоциональных расстройств среди больных основной группы показал, что в клинике депрессии неудовлетворенность собой с одинаковой частотой отмечалась у больных депрессией как с коморбидным паническим расстройством (36,7 %

случаев, $p < 0,05$), так и с коморбидным генерализованным тревожным расстройством (37,9 % случаев, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, где данное расстройство фиксировалось в 19,2 % случаев. Отчаяние преобладало в клинике депрессии больных с коморбидным паническим расстройством (43,3 % случаев с F41.0, $p < 0,01$, и 20,7 % – с F41.1, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (7,7 % случаев). При этом уныние значительно чаще отмечалось в клинике депрессии больных с коморбидным генерализованным тревожным расстройством (41,4 % случаев с F41.1, $p < 0,01$) по сравнению с больными депрессиями с паническим расстройством (26,7 % случаев) и больными контрольной группы (17,3 % случаев).

Среди соматовегетативных расстройств у больных основной группы преобладали нарушения сердечно-сосудистой системы (кардиалгический синдром, нарушение сердечного ритма и т. д.) (30,5 % случаев, $p < 0,01$) и вегетативно-висцеральные кризы, преимущественно смешанного характера (20,3 % случаев, $p < 0,05$).

Анализ распределения соматовегетативных расстройств среди больных основной группы показал, что нарушения сердечно-сосудистой системы одинаково часто встречались у больных депрессией как с коморбидным паническим расстройством (30,0 % случаев, $p < 0,01$), так и с коморбидным генерализованным тревожным расстройством (31,0 % случаев, $p < 0,01$). Вегетативно-висцеральные кризы преобладали в клинике депрессии больных с коморбидным генерализованным тревожным расстройством (27,6 % больных с F41.1, $p < 0,01$, и 13,3 % – с F41.0, $p > 0,5$).

У больных контрольной группы соматовегетативные нарушения сердечно-сосудистой системы и вегетативно-висцеральные кризы встречались в 13,5 и 9,6 % случаев соответственно.

Из сенсорных расстройств у больных основной группы в 27,1 % случаев ($p < 0,01$) встречаются нарушения чувствительности (парестезии в 13,6 % случаев, $p < 0,01$, и гипестезии – в 10,2 % случаев, $p < 0,01$); в 25,4 % случаев ($p < 0,05$) – психосенсорные нарушения (колебания почвы под ногами в 20,3 % случаев, $p < 0,01$).

Анализ распределения сенсорных расстройств среди больных основной группы по-

казал, что в клинике депрессии нарушения чувствительности преобладали у больных депрессией с коморбидным генерализованным тревожным расстройством (у 34,5 % больных с F41.1, $p < 0,01$, и у 20,0 % с F41.0, $p > 0,5$), тогда как психосенсорные расстрой-

случаев, психосенсорные нарушения – в 13,5 % случаев.

Полученные в ходе исследования данные в обобщенном виде представлены в таблице.

Таким образом, выделенные в ходе исследования клиничко-психопатологические особен-

*Клиничко-психопатологические особенности депрессий,
коморбидных с тревожными расстройствами*

Дифференцируемые признаки	Депрессивный эпизод (F32.0–F32.1), сопровождающийся коморбидными тревожными расстройствами	
	паническое (F41.0)	генерализованное (F41.1)
Тяжесть депрессии	Умеренно-выраженная	Умеренно-выраженная
Ведущий синдром	Сенестоипохондрический с выраженной соматизацией, высоким уровнем и интенсивностью психического дистресса	Сенестоипохондрический с выраженной соматизацией, высоким уровнем и интенсивностью психического дистресса
Расстройства		
моторные	Нет	Двигательное беспокойство
когнитивные	Ригидность мышления	Нет
мышления	Ипохондрические идеи	Ипохондрические идеи
эмоциональные	1. Неудовлетворенность собой 2. Отчаяние	1. Неудовлетворенность собой 2. Отчаяние 3. Уныние
соматовегетативные	Сердечно-сосудистой системы	1. Сердечно-сосудистой системы 2. Смешанные вегетативно-висцеральные кризы
сенсорные	Психосенсорные (колебание почвы под ногами)	Нарушения чувствительности (парестезии, гипестезии)
Дифференциальные клинические признаки сопутствующей коморбидной психической патологии	1. Тревога с умеренно-тяжелыми вегетативными, респираторными расстройствами и расстройствами сердечно-сосудистой системы 2. Страхи умеренной степени выраженности	Тревога с умеренно-тяжелым синдромом тревожного настроения

ства преобладали у больных с коморбидным паническим расстройством (у 33,3 % больных с F41.0, $p < 0,05$, и у 17,2 % с F41.1, $p > 0,5$).

У больных контрольной группы нарушения чувствительности отмечались в 11,5 %

ности депрессий, коморбидных с тревожными расстройствами, могут служить критериями их дифференциальной диагностики и должны учитываться при разработке конкретных дифференцированных лечебных программ.

Литература

1. Жданова М.П. Состояние и перспективы развития психиатрической службы в Украине / М.П. Жданова, О.М. Коллякова, Е.Н. Зинченко // Проблемы и перспективы развития стационарной психиатрической помощи: научн. сб. – СПб., 2009. – Т. 1. – С. 346–354.
2. Кожина А.М. Современные подходы к терапии депрессивных расстройств / А.М. Кожина, Л.М. Гайчук // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, Вип. 3 (64). – С. 129.
3. Марута Н.А. Диагностика и терапия униполярной депрессии в современных условиях: мифы и реальность [Электронный ресурс] / Н.А. Марута // НЕЙРОNEWS. – 2013. – № 2 (47). – Режим доступа : <http://www.neuronews.com.ua/article/765.html>.
4. Демченко В.А. Психічні розлади у пацієнтів первинної медичної мережі (діагностика, клініка, терапія): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 / В.А. Демченко. – Харків, 2011. – 24 с.

5. *Евсегнеев Р.А.* Психиатрия в общей медицинской практике / Р.А. Евсегнеев. – М. : МИА, 2010. – 592 с.
6. *Марута Н.А.* Депрессии в общемедицинской практике / Н.А. Марута, Л.Н. Юрьева, А.И. Мамчур. – К., 2009. – 30 с.
7. *Смулевич А.Б.* Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич. – М. : МИА, 2008. – 432 с.
8. *Lam R.W.* Depression / R.W. Lam, H. Mok. – N.Y. : Oxford university press, 2012. – 140 p.
9. Совершенствование методов ранней диагностики психических расстройств (на основе взаимодействия со специалистами первичного звена здравоохранения) / В.Н. Краснов, Т.В. Довженко, А.Е. Бобров [и др.] – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2008. – 136 с.
10. *Юрьева Л.Н.* Клиническая суицидология / Л.Н. Юрьева. – Днепропетровск : Пороги, 2006. – 472 с.
11. *Derogatis L.R.* The SCL-90-R / L.R. Derogatis // Clinical Psychometric Research. – Baltimore, 1975. – P. 1–134.

О.А. Назарчук

**ДЕПРЕСІЇ, ЩО КОМОРБІДНІ З ТРИВОЖНИМИ РОЗЛАДАМИ
(КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ)**

Обстежено 59 хворих на афективний розлад, депресивний епізод легкої–середньої тяжкості (F32.0–F32.1), що коморбідний з тривожними розладами (30 хворих з F41.0 – панічний розлад і 29 хворих з F41.1 – генералізований тривожний розлад), а також 52 хворих з афективним розладом, депресивним епізодом легкого–середнього ступеня тяжкості (F32.0–F32.1) без коморбідної патології. Проведено синдромальний аналіз і аналіз психопатологічної симптоматики, проаналізована специфіка тривожної та депресивної симптоматики, а також феноменологічна структура депресій, що коморбідні з тривожними розладами. Виділено основні клініко-психопатологічні особливості депресій, що коморбідні з депресивними розладами, та розроблені критерії їх діагностики.

Ключові слова: депресія, коморбідність, тривожні розлади, клініко- психопатологічні особливості.

О.А. Nazarchuk

**DEPRESSIONS, WHICH ARE COMORBID WITH ANXIOUS DISORDERS
(A CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL ANALYSIS)**

Fifty nine patients with affective disorder, mild to moderate depressive episode (F32.0–F32.1) which was comorbid with anxious disorders (30 patients with panic disorders F41.0 and 29 patients with generalized anxious disorder F41.1) and 52 patients with affective disorder, mild to moderate depressive episode (F32.0–F32.1) without comorbid pathology were investigated. A syndrome analysis and an analysis of psychopathological symptoms were performed, a specificity of anxious and depressive symptoms as well as the phenomenological structure of depressions with comorbid anxious disorders were studied. The main clinical-psychopathological peculiarities of depressions, which are comorbid with anxious disorders, was determined and criteria for their diagnosis were developed.

Key words: depression, comorbidity, anxious disorders, clinical-psychopathological peculiarities.

Поступила 06.05.14

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.291-02:618.36-092.18(043.3)

М.В. Макаренко

Харківський національний медичний університет

ОПТИМІЗАЦІЯ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ ПРИ СИНДРОМІ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА

Проведений аналіз перинатальних результатів при синдромі затримки росту плода залежно від причини його виникнення і методу терапії. З'ясовано, що результат вагітності і пологів визначається гіпоксією плода, мірою затримки його росту, порушенням кровообігу в системі мати–плацента–плід і методом розродження. В умовах хронічної гіпоксії плода оперативне розродження не виключає порушення функції центральної нервової системи плода, але знижує тяжкість поразки і стає прийнятнішим.

Ключові слова: синдром затримки розвитку плода, вагітність, пологи, перинатальні виходи.

Синдром затримки росту плода (СЗРП) займає одне з провідних місць в структурі перинатальної захворюваності і смертності [1]. Механізми СЗРП, попередження перинатальної захворюваності новонароджених вивчені недостатньо, що не дозволяє розробити патогенетично обґрунтовані підходи до прогнозування, діагностики і визначення акушерської тактики у разі цього патологічного процесу [2]. У дітей, що народилися із СЗРП, перинатальна захворюваність і смертність в 2–3 рази перевищує ці показники у новонароджених з нормальною масою тіла [3]. Незважаючи на велике число робіт, присвячених цьому питанню, остаточно не встановлені перинатальні пошкоджуючі чинники при СЗРП і не вироблена тактика ведення пологів для оптимізації допомоги вагітним і новонародженим при цій патології.

Метою роботи стала оптимізація ведення вагітності і пологів при СЗРП для зниження частоти перинатальних ускладнень.

Матеріал і методи. Обстежено 224 вагітних із СЗРП в термінах вагітності 28–40 тижнів. Вагітним проводилися доплерометричне дослідження кровообігу в обох маткових артеріях, артерії пуповини, середній мозковій артерії. Для визначення стану кровообігу використовували відношення систоліади-толічне, пульсаційний індекс та індекс резис-

тентності. УЗД і кардіомоніторинг здійснювали під час надходження до стаціонара і на тлі проведеної терапії, що включала лікування основного ускладнення вагітності (загроза переривання, анемія, гестоз та ін.) і призначення препаратів, що повинні поліпшити кровообіг у фетоплацентарній системі.

У новонароджених досліджували кислотно-лужний баланс в судинах пуповини. У ранньому неонатальному періоді проводили нейросонографію.

Стан новонародженого визначали на підставі клінічної оцінки за шкалою Апгар, за течією раннього неонатального періоду і порушення функцій ЦНС. У наших дослідженнях основним критерієм оцінки стану плода і розвитку СЗРП став кровообіг в системі мати–плацента–плід.

Залежно від стану кровообігу в системі мати–плацента–плід усіх вагітних розділили на дві групи (табл. 1).

Першу групу склала 101 (45,1 %) пацієнтка, у яких під час вагітності не було порушень кровообігу у фетоплацентарній системі; у 83 (82,1%) з них був СЗРП I ступеня, у 18 (17,9 %) – II ступеня. Вагітних із СЗРП III ступеня і нормальними показниками кровообігу у фетоплацентарній системі не було. При динамічному кардіомоніторингу стан плодів оцінювався як задовільний. У 19 % вагітних в анамнезі були

© М.В. Макаренко, 2014

Таблиця 1. Стан гемодинаміки в системі мати–плацента–плід у вагітних з синдромом затримки росту плода, абс. ч. (%)

Ступінь СЗРП	1-ша група (нормальний кровообіг)	2-га група (порушення кровообігу)				Разом 2-га група
		МА	МА+АП	МА+АП+ +середня МА	нульовий діастолічний кровообіг в АП	
I (n =165)	83 (50,3)	59 (71,9)	23 (28,1)	–	–	82 (49,7)
II (n =39)	18 (46,1)	10 (47,6)	5 (23,8)	4 (19,1)	2 (9,5)	21 (53,9)
III (n =20)		11 (55,0)	6 (30,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	20 (100)
Усього	101 (44,6)	80	34	6	3	123 (55,4)

Примітка. МА – маткова артерія, АП – артерія пуповини.

нейроендокринні порушення, у 24 % – вегетосудинна дистонія, у 29 % – гіпохромна анемія, у 12 % – дисфункція яєчників, у 4 % – безпліддя. Ускладнена течія вагітності відмічена у 46 (45,5%) жінок, у 38 (37,6 %) пацієнток надбавка маси тіла за період вагітності була менше 8 кг. Тридцять восьми (37,6 %) вагітним при надходженні до стаціонара при терміні вагітності 34–36 тижнів проводилася терапія, спрямована на поліпшення матково-плацентарного кровообігу, іншим, з терміном вагітності 38–40 тижнів, проводилися заходи з підготовки до пологів.

У 2-гу групу увійшли 123 (54,9 %) пацієнтки, у яких показники кровообігу не відповідали нормі. З них у 82 пацієнток був СЗРП I ступеня, у 21 – II і у 20 – III ступеня (табл. 1).

У вагітних 2-ї групи відносно часто зустрічалася екстрагенітальна патологія (> 40 %). Течія вагітності була ускладненою більш ніж у 80 % пацієнток. Особливо виділялися загроза переривання, середньоважкий і важкий гестоз (у 55 %), перші ознаки якого виявлені на термінах вагітності 17–18 тижнів. Строк вагітності до стаціонара відповідав 36–40 тижням при СЗРП I ступеня, 34–36 тижням при СЗРП II ступеня і 27–28 тижням при СЗРП III ступеня. Усім пацієнткам разом з лікуванням ускладнення вагітності проводили терапію, спрямовану на поліпшення фетоплацентарного кровообігу (дезагреганти, β-міметики, антикоагулянти, вітамінотерапію).

Результати та їх обговорення. У жінок 1-ї групи течія і результат пологів залежали від ступеня гіпотрофії плода. У 79 пацієнток з СЗРП I ступеня і у 11 з 18 жінок з СЗРП II ступеня вагітність завершилася своєчасними пологами через природні статеві шляхи. Тривалість пологів склала в середньому 11 год

21 хв у першороділлі і 5 год 28 хв у повторно-роділлі. Чотири вагітних з СЗРП I ступеня і 7 з СЗРП II ступеня народили шляхом кесарева розтину. Показанням до операції стали аномалії пологової діяльності, середньоважкий і важкий гестоз. У цієї групи спостереження народилася 101 дитина.

Ранній неонатальний період в усіх дітей з СЗРП I ступеня і у 12 (66,6 %) з 18 з СЗРП II ступеня протікав без ускладнень. Усі новонароджені виписані додому у задовільному стані на 4-ту – 5-ту добу після народження. Пологи у цих пацієнток перебігали без особливостей. У 6 дітей з СЗРП II ступеня відзначалася патологічна втрата і пізня надбавка маси тіла і у 2 з них в ранньому неонатальному періоді відзначалися симптоми порушення мозкового кровообігу (ПМК) I–II ступеня. У матерів цих новонароджених відзначалася слабкість пологової діяльності, з приводу якої проводилось посилення пологової діяльності окситоцином впродовж 4–6 годин.

Усі діти 1-ї групи виписані додому в задовільному стані на 6-ту – 7-му добу, у тому числі діти з клінічними ознаками ПМК.

У пацієнток 2-ї групи виявлені порушення кровообігу: в маткових артеріях у 10 (47,6 %), у матково-плацентарному і плодово-плацентарному кровообігу у 26 (32 %), у матково-плацентарному, плодово-плацентарному і плодово-кровообігу у 9 (42,9 %); нульовий кровообіг в артерії пуповини спостерігався у 2 (9,5 %). При одночасному кардіомоніторинговому спостереженні у 43 % пацієнток були ознаки внутрішньоутробного страждання плода за даними КТГ. Такі зміни КТГ відмічені в усіх пацієнток з порушенням кровообігу в усіх ланках фетоплацентарної системи, включаючи середню мозкову артерію плода. При по-

рушенні тільки матково-плацентарного і тільки плодово-плацентарного кровообігу подібні зміни КТГ відзначалися у 22 % вагітних.

Тактика ведення вагітності у пацієнток 2-ї групи визначалася виразністю гемодинамічних порушень, станом плода за даними КТГ, ступенем СЗРП, тяжкістю ускладнення вагітності, ефективністю проведеної терапії. В екстреному порядку при вступі до стаціонара були розроджені 19 пацієнток (11 шляхом кесарева розтину при терміні вагітності 35–37 тижнів, 8 – через природні пологові шляхи при терміні вагітності 37–38 тижнів), у яких за умови ускладненого перебігу вагітності в поєднанні з порушеннями гемодинаміки в усіх ланках фетоплацентарної системи та стану плода за даними КТГ 5–7 балів. Іншим 104 жінкам у терміні вагітності 32–36 тижнів, які мали порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу, проводилася терапія, спрямована на поліпшення мікроциркуляції в матково-плацентарному руслі.

Після терапії у 98 (94,2 %) пацієнток із 104 разом з позитивною динамікою акушерської патології на 8-му – 14-ту добу відзначалося поліпшення показників гемодинаміки і фетометрії. Ефективність терапії залежала від ступеня СЗРП і виразності порушення гемодинаміки в системі мати–плацента–плід. Позитивний ефект відмічений в усіх пацієнток при СЗРП I ступеня на фоні порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу, але повна нормалізація цих показників відмічалася лише в 46,5 % спостережень. Загальна тривалість терапії варіювала від 4 до 8 тижнів. При СЗРП II і III ступеня терапія була ефективною у 33 та 22 % випадків

відповідно, а повна нормалізація показників настала лише у 8,3 % спостережень. Ефективність терапії дозволила пролонгувати вагітність до 37–38 тижнів у 91 пацієнтки.

Терміни і методи розродження залежали від ускладнень течії вагітності, стану плода і ефективності проведеної терапії. Своєчасні пологи настали в 68,7 % спостережень, передчасні – в 31,3 %. Кесарів розтин у плановому порядку у вагітних 2-ї групи було зроблено в 23 (28,0 %) випадках: у 8 – з СЗРП I ступеня, у 6 – з СЗРП II ступеня і у 9 з СЗРП III ступеня. Показанням до оперативного розродження були критичний стан кровообігу в системі мати–плацента–плід (нульовий кровообіг), порушення кровообігу в усіх ланках системи мати–плацента–плід у поєднанні зі змінами на КТГ, неефективність терапії фетоплацентарної недостатності, гостра гіпоксія плода, слабкість пологової діяльності тощо. Вісімдесят одна (65,9 %) пацієнтка, у яких стан плода за даними КТГ, незважаючи на порушення кровообігу в судинах матково-плацентарного русла, оцінювався 8–10 балами, були розроджені через природні пологові шляхи. Тривалість пологів склала в середньому для першороділля 11 год 42 хв, для повторнороділля 6 год 47 хв.

Дані про стан новонароджених, у яких під час вагітності спостерігали порушення кровообігу, та СЗРП I, II і III ступеня, наведені в табл. 2.

Стан дітей 2-ї групи після народження визначався виразністю гемодинамічних порушень у фетоплацентарній системі, методом розродження і метаболічним ацидозом. При порушеннях матково-плацентарного, плодово-пла-

Таблиця 2. Стан новонароджених, у яких під час вагітності спостерігали порушення кровотоку і СЗРП I–III ступенів

Показники стану новонародженого	Порушення кровообігу										Всього
	МА			МА+АП			МА+АП+ +середня МА		нульовий кровообігв АП		
	I (n=59)	II (n=10)	III (n=11)	I (n=23)	II (n=5)	III (n=6)	II (n=4)	III (n=2)	II (n=2)	III (n=1)	
Оцінка за шкалою Апгар, балів											123
8–10	52	8	8	19	3	–	–	–	–	–	90
6–7	7	2	2	3	1	4	2	1	–	–	22
< 5	–	–	1	1	1	2	2	1	2	1	11
ККС пуповинної крові, норма	47	6	7	6	2	–	–	–	–	–	68
Ацидоз	12	4	4	17	3	6	4	2	2	1	55
Порушення функції ЦНС	7	2	3	4	3	3	3	2	2	1	30

центарного і плодового кровообігу і розродженні через природні пологові шляхи легка асфіксія відмічена у 17,9 % дітей, а при кесаревому розтині – у 4,2 %. Важка асфіксія спостерігалась у 5,7 % дітей при розродженні через природні пологові шляхи.

Обговорення результатів. Виділено безліч чинників, які сприяють розвитку СЗРП [4]. Аналіз одержаних даних показав, що головною причиною СЗРП є ускладнена течія вагітності: гестоз (55 %) і тривала загроза переривання вагітності (35 %). Чим довше триває патологічний процес під час вагітності, тим раніше виявляються ознаки СЗРП і тим більшим є ступінь важкості. Однією з найбільш об'єктивних ознак кисневої недостатності плода є зміна доплерометричних показників кровообігу в системі мати–плацента–плід і особливо в середній мозковій артерії плода [5].

Комплексні дослідження, проведені нами, що включали доплерометрію судин матково-плацентарного і плодово-плацентарного русла, КТГ, оцінку кислотно-лужного стану в судинах пуповини, дозволили виділити критерії хронічної гіпоксії плода при СЗРП. Хронічну гіпоксію плода завжди і з великою вірогідністю можна припустити при порушенні кровообігу в усіх ланках фетоплацентарного комплексу або при поєднанні порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу зі зміненими даними КТГ (спостерігалась більш ніж в 70 % випадків). При порушенні кровообігу тільки в маткових артеріях гіпоксія плода відмічена лише в 28 % спостережень.

Тактика ведення вагітності і пологів при СЗРП остаточно не визначена. Наші дослідження показали, що ведення вагітності і пологів при СЗРП повинні визначатися наявністю хронічної гіпоксії плода і мірою затримки росту плода. Ефективна комплексна терапія

сприяє нормалізації матково-плацентарного кровообігу. При СЗРП I і II ступеня без ознак хронічної гіпоксії плода слід проводити терапію, спрямовану на поліпшення матково-плацентарного кровообігу, а пологи можна вести через природні пологові шляхи з профілактичною аномалією пологової діяльності.

До 34 тижнів вагітності порушення кровообігу у фетоплацентарному комплексі можуть бути функціональними, що дає сподівання на їх поліпшення або нормалізацію при адекватній терапії [6]. Це підтверджують і наші дані: позитивний ефект лікування при вагітності менш ніж 34 тижні, навіть при порушеннях кровообігу в усіх ланках системи мати–плацента–плід і нульовому кровообігу в артерії пуповини, дозволило пролонгувати вагітність до 36–37 тижнів.

При термінах вагітності 34–35 тижнів і ознаках внутрішньоутробної гіпоксії плода (порушення матково-плацентарно-плодового кровообігу і особливо нульовий кровообіг в артерії пуповини) комплексна терапія, як правило, істотно позитивно не впливає на стан плода. У зв'язку з цим необхідно вирішувати питання про дострокове розродження. При порушенні гемодинаміки в системі мати–плацента–плід методом вибору є кесарів розтин, оскільки при розродженні через природні пологові шляхи 23,6 % новонароджених народилися в стані асфіксії. У пацієток з СЗРП і хронічною гіпоксією плода при розродженні шляхом кесарева розтину усі діти народилися без явищ асфіксії.

Таким чином, перинатальні результати при СЗРП більшою мірою визначаються хронічною гіпоксією плода, виразністю затримки росту плода і методом розродження. В умовах хронічної гіпоксії плода оперативне розродження не виключає порушення функції ЦНС, але знижує тяжкість її поразки і є більш прийнятнішим.

Література

1. Савельева Г.М. Улучшение перинатальных исходов – одна из основных проблем современного акушерства / Г.М. Савельева, Л.Г. Сичинава, Р.И. Шалина // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 56–60.
2. Наумчик Б.И. Дифференцированный подход к диагностике, лечению и акушерской тактике у беременных с СЗРП: ближайшие и отдаленные результаты : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б.И. Наумчик. – М., 2001. – 21 с.
3. Игнатко И.В. Беременность высокого риска перинатальной патологии: патогенез плацентарной недостаточности, ранняя диагностика и акушерская тактика : автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.В. Игнатко. – М., 2005. – 35 с.

4. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction / M.L. Tjoa, C.B. Oudejans, J.M. van Vugt [et al.] // J. Hypertens Pregnancy. – 2004. – Vol. 23 (2). – P. 171–189.

5. Выбор оптимального метода родоразрешения в снижении перинатальных потерь / А.Н. Стрижков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев, М.В. Рыбин // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 8–12.

6. Maulik D. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms / D. Maulik, J. Frances Evans, L. Ragolia / Clin. Obstet. Gynecol. – 2006; Jun. – Vol. 49 (2). – P. 219–227.

7. Панина О.Б. Особенности гемодинамики в системе мать–плацента–плод в ранние сроки беременности в прогнозе внутриутробной задержки роста плода / О.Б. Панина, Н.Б. Цайтлер // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 61–66.

М.В. Макаренко

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Проведен анализ перинатальных исходов при синдроме задержки роста плода (СЗРП) в зависимости от причины его возникновения и метода терапии. Выяснено, что исход беременности и родов определяется гипоксией плода, степенью задержки роста плода, нарушением кровообращения в системе мать–плацента–плод и методом родоразрешения. В условиях хронической гипоксии плода оперативное родоразрешение не исключает нарушения функции ЦНС, но снижает тяжесть поражения и становится более предпочтительным.

Ключевые слова: синдром задержки развития плода, беременность, роды, перинатальные исходы.

М. V. Makarenko

OPTIMIZATION OF CONDUCT OF PREGNANCY AND LABOR AT SYNDROME OF FETUS RETARDATION

The analysis of perinatal ends is conducted at the syndrome of fetus retardation (SFR) depending on reason of his origin and method of therapy. It is found out that end of pregnancy and labor determined by the hypoxia of fetus, degree of fetus retention growth, by violation of circulation of blood in the system mother–placenta–fetus and by the method of delivery. In the conditions of chronic hypoxia of fetus operative delivery does not eliminate the parafunction of central nervous system, but reduces weight of defeat and stand more preferable.

Key words: SFR, pregnancy, labor, perinatal ends.

Поступила 27.02.14

ХІРУРГІЯ

УДК 616.351-089.87-06:616.94+616.089.163

*В.В. Бойко, С.В. Мороз, В.Н. Лыхман**ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН
Украины»,
г. Харьков***ОСОБЕННОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ
У БОЛЬНЫХ ПЕРЕД РЕЗЕКЦИЯМИ ПРЯМОЙ КИШКИ
С УЧЕТОМ ВОЗМОЖНОСТИ РАЗВИТИЯ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Проанализированы результаты лечения 124 пациентов, оперированных по поводу низких опухолей прямой кишки, в возрасте от 34 до 82 лет. Больные были разделены на две группы: сравнения и основную. У больных основной группы использовалась разработанная схема предоперационной подготовки с учетом риска возникновения септических осложнений. У пациентов группы сравнения – традиционные схемы подготовки к оперативным вмешательствам. Разработанная комплексная программа последовательных профилактических мероприятий позволила существенно снизить риск развития септических послеоперационных осложнений даже при осложненном течении рака прямой кишки и улучшить непосредственные результаты хирургического лечения рака прямой кишки за счет уменьшения количества гнойных послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: предоперационная подготовка, септические осложнения, резекции прямой кишки.

Несмотря на современные достижения в хирургии, суммарное количество послеоперационных гнойных осложнений в плановой хирургии рака прямой кишки остается довольно высоким и варьирует от 13 до 57 % [1–4]. Толстая кишка – орган, наиболее заселенный микроорганизмами, в том числе и анаэробами. Поэтому при операциях на прямой кишке всегда существует реальная опасность развития как внутри-, так и внебрюшных послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при обязательном микробном загрязнении операционных зон крайне агрессивной микробной флорой [5–7]. Стабильно высокой остается частота осложнений раннего послеоперационного периода, что однозначно требует совершенствования известных технологий их профилактики, а также разработки новых методов с учетом последних достижений медицинской науки [2, 7]. Так, несостоятельность швов анастомоза достигает 6–25 %, нагноение послеоперационной раны 26–40 %, летальность, связанная с развитием осложнений, в среднем составляет 5,2 % [6].

Распространенным является мнение, что развитие осложнений связано исключительно с особенностями кишечных швов и способов формирования анастомозов [1, 4]. Однако широкое внедрение различных типов механических швов и усовершенствование техники наложения анастомозов не изменило ситуацию [3, 8]. При этом до настоящего времени не создано объективной системы сравнительной оценки способов интра- и послеоперационной профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов, отсутствуют рекомендации по формированию алгоритма профилактики гнойно-септических осложнений при восстановлении непрерывности толстой кишки [2, 8]. Именно разработка и внедрение объективных критериев выбора способа реконструкции после обструктивных резекций дистальных отделов ободочной кишки позволит стабилизировать результаты и минимизировать прогностические риски развития осложнений [9]. Подготовка к операциям на толстой кишке имеет ряд принципиальных особенностей, связанных с патогенезом заболеваний кишеч-

© В.В. Бойко, С.В. Мороз, В.Н. Лыхман, 2014

ника, характером хирургических вмешательств и достаточно специфическими осложнениями их, иногда с летальным исходом [5]. Многие заболевания толстой кишки сопровождаются резкими нарушениями гомеостаза. Такие сложные сдвиги в общем состоянии организма, естественно, резко снижают его толерантность к травматичным продолжительным операциям, подавляют репаративные способности тканей и сопровождаются угнетением или извращением иммунных реакций, что закономерно увеличивает опасность возникновения тяжелых операционных (сердечно-сосудистая недостаточность и др.) и послеоперационных (недостаточность швов анастомозов, гнойные осложнения ран, перитонит, тромбоэмболии, печеночная и почечная недостаточность) осложнений [1, 4]. Поэтому одной из задач предоперационной подготовки больных с патологией кишечника является целенаправленная коррекция метаболических и волевых нарушений как следствия основного заболевания, что позволит снизить количество септических осложнений в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 124 пациентов обоего пола в возрасте от 34 до 82 лет, оперированных в период с 2009 по 2014 г. в клинике Института общей и неотложной хирургии по поводу низких опухолей прямой кишки. Больные были разделены на две группы: основная – 58 чел., сравнения – 66. У больных основной группы использовались разработанные схемы предоперационной подготовки с учетом риска возникновения гнойно-воспалительных осложнений.

У пациентов группы сравнения применялись традиционные схемы подготовки к оперативным вмешательствам.

Предоперационная подготовка больных раком прямой кишки в основной группе была комплексной и складывалась из мероприятий, направленных на восстановление нарушенных функций организма и коррекцию сопутствующих заболеваний, а также подготовку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В план обследования включались клинические анализы крови и мочи, определение объема циркулирующей крови, уровня электролитов крови, общего белка и его фракций, содержание сахара крови, билирубина, остаточного азота,

гемокоагуляционных показателей, которые в динамике отражали эффективность проводимой корригирующей терапии.

Семь больных основной группы оперированы в ургентном порядке по жизненным показаниям. Пациентов доставляли в клинику в тяжелом и крайне тяжелом состоянии на фоне явлений профузного кровотечения (один пациент) или явлений перитонита (четыре пациента). Все оперативные вмешательства выполняли под общим обезболиванием в условиях эндотрахеального наркоза после не менее чем двухчасовой предоперационной подготовки. Интенсивная предоперационная подготовка была направлена на поддержание адекватной тканевой перфузии, которую обеспечивали введением коллоидных и кристаллоидных растворов, коррекцию коагуляционного потенциала, коррекцию анемии, также проводили органоспецифическую поддержку с учетом выявленных нарушений органов и систем. У одного пациента проводилась инотропная поддержка дофамином, 51 пациент основной группы оперирован в плановом порядке после стабилизации состояния и проведения предоперационной подготовки.

Десять пациентов из группы сравнения оперированы в ургентном порядке, предоперационная подготовка проводилась по общепринятым стандартам.

Выделяли основные причины несостоятельности кишечных анастомозов. Для определения степени риска развития этого осложнения учитывали следующие факторы: возраст пациента старше 70 лет; инфицирование брюшной полости; наличие двух и более сопутствующих заболеваний; белковый дефицит; III и IV стадии рака прямой кишки; локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки; перифокальное воспаление и явления кишечной непроходимости.

Для удобства в практическом применении каждому из этих критериев присвоено только три возможных параметра: 0 баллов – фактор отсутствует; 1 балл – соответствует незначительным изменениям; 2 балла – значительные отклонения.

В каждом конкретном случае суммировали баллы, а степень риска развития несостоятельности швов устанавливали следующим образом: от 1 до 2 баллов – I степень (незначительный риск), от 3 до 4 баллов –

II степень (умеренный риск), от 5 до 25 баллов – III степень (высокий риск).

Следует отметить, что при самой благоприятной хирургической ситуации всегда имеет место незначительный риск развития несостоятельности швов. Наличие незначительных отклонений до четырех учитываемых факторов создает умеренную степень риска; наличие выраженных отклонений учитываемых критериев определяет высокий риск несостоятельности. В тех случаях, когда учитываемый критерий имеет доминантное значение (например, явная ишемия), его оценивают в 5 баллов, что также составляет высокий риск осложнений.

Результаты и их обсуждение. Большинство больных (74,1 %) имели умеренный риск развития несостоятельности анастомоза, 20,7 % – высокий и лишь 5,2 % – незначительный. Исходя из прогнозирования развития гнойных послеоперационных осложнений определялась тактика лечения пациентов. Предоперационная подготовка больных с учетом риска возникновения гнойных послеоперационных осложнений реализовывалась по разработанной программе.

Оперативные вмешательства на прямой кишке относятся к разряду наиболее травматичных, сопровождаются значительной, а иногда и массивной кровопотерей, поэтому при составлении плана инфузионной терапии показания к гемотрансфузии сводились к минимуму (снижение гемоглобина ниже 100 г/л, гематокрита – менее 35 %) с учетом опасности и неблагоприятных последствий ее проведения: возможность заражения реципиента инфекционными заболеваниями, ухудшение реологических показателей крови. У больных основной группы более широко использовали компоненты или препараты донорской крови (эритроцитарную массу, свежзамороженную плазму, альбумин). Как правило, у больных раком прямой кишки имелись метаболические нарушения, проявляющиеся гипо- и диспротеинемией, анемией, электролитным дисбалансом, гиповолемией. Поскольку при злокачественных новообразованиях анемия носит в основном гипохромный характер и сопровождается дефицитом железа, для ее коррекции в предоперационную терапию включают препараты железа и средства, способствующие утилизации железа в организме.

Уровень общего белка крови и состав белковых фракций имеют важное значение в обеспечении гладкого течения послеоперационного периода. В дооперационном периоде проводили коррекцию гипопроотеинемии и гипоальбуминемии путем парентерального введения таких препаратов, как альбумин 20%-ный, растворы аминокислот (аминосол, гепасол, аминоклазаль). Особое значение придавали коррекции электролитных нарушений, обусловленных как основным заболеванием, так и возникающих при подготовке кишечника к дополнительным исследованиям и операции. При значительном дефиците калия (менее 3,6 ммоль/л) всем больным, поступающим в стационар для хирургического лечения, внутривенно вводили 10%-ный раствор хлорида калия в дозе до 100 ммоль в виде поляризующей смеси.

Методом выбора, позволяющим корректировать волевические расстройства, стимулировать иммунные и защитные силы организма, является парентеральное питание, которое было включено в план корректирующей терапии. У 40 пациентов основной группы в качестве парентерального питания применяли многокомпонентные сбалансированные смеси. Больным раком прямой кишки, у которых имеются такие сопутствующие заболевания, как хроническая ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь II–III стадии, хронические легочные заболевания, сахарный диабет и др., наряду с коррекцией метаболических нарушений, обусловленных основным заболеванием, проводили посиндромную коррекцию нарушений. Всем больным проводили психологическую подготовку, направленную на разъяснение возможного наложения колостомы.

В предоперационную подготовку больных раком прямой кишки входило также выполнение мероприятий по профилактике урологических осложнений. Инфицирование мочевых путей, как правило, происходит вследствие длительной катетеризации мочевого пузыря, поэтому до операции необходимо было приучать больных мочиться лежа.

Со дня госпитализации назначалась высококалорийная диета с большим количеством белков и витаминов. За пять суток до операции исключались продукты, содержащие большое количество клетчатки.

Важнейшее значение в предоперационном периоде придавалось подготовке ЖКТ. Использовали метод механической очистки кишечника с помощью лаваж-раствора на основе высокомолекулярного полиэтиленгликоля в сочетании с бесшлаковой диетой и медикаментозной подготовкой. Слабительные средства назначали ежедневно за трое суток до операции: утром перед завтраком больной получал 50,0 мл 15%-ного раствора сульфата магния, очистительные клизмы начинали выполнять за двое суток до операции: по две клизмы вечером и одну утром. С обеда в день, предшествующий операции, пациенты принимали лаваж-раствор (фортранс 4 пакета, разводили на 1000 мл кипяченой воды).

В основной группе сочетание таких методов было применено у 94,2 % пациентов, в группе сравнения – у 47,9 %. На ночь больные получали седативные средства. У 43 (74,1 %) больных с явлениями частичной непроходимости кишечника со дня поступления в стационар для того, чтобы добиться умеренного усиления перистальтики и разжижения кишечного содержимого, назначали прием 15%-ного раствора сульфата магния (по 30,0 мл 6 раз в день), касторовое масло (по 20,0 мл 4 раза в день), очистительные клизмы на ночь, что позволило в большинстве случаев ликвидировать явления толстокишечной непроходимости. Вместе с тем проводили инфузионную терапию, использовали спазмолитики. У всех больных консер-

вативные мероприятия позволили выполнить операцию в плановом порядке.

Подготовка ЖКТ являлась обязательным составляющим моментом предоперационной подготовки. За 1–2 часа до операции внутримышечно вводили антибиотики широкого спектра действия (сульперазон, цефепим) в дозе 1,0 г для подавления патогенной кишечной микрофлоры. При осложнении опухоли перифокальным воспалительным процессом назначали антибиотики широкого спектра действия (цефотаксим, максипим) в терапевтических дозах. Исключали все манипуляции в зоне опухоли. Также назначали дезинтоксикационную терапию. Эффект проводимого лечения оценивали клинически и по нормализации лабораторных показателей.

Таким образом, целенаправленная коррекция метаболических нарушений, стабилизация жизненно важных функций организма, эффективная подготовка толстой кишки к операции являются залогом гладкого течения операции и послеоперационного периода. Разработанная комплексная программа последовательных профилактических мероприятий позволила существенно снизить риск развития септических послеоперационных осложнений даже при осложненном течении рака прямой кишки и улучшить непосредственные результаты хирургического лечения рака прямой кишки за счет уменьшения количества гнойных послеоперационных осложнений с 45,4 % у больных группы сравнения до 34,4 % в основной группе.

Литература

1. *Абдрашитов Р.Р.* Гнойные осложнения после экстирпации и резекции прямой кишки по поводу рака / Р.Р. Абдрашитов, А.В. Файнштейн, Н.В. Шолин // Актуальные проблемы колопроктологии : матер. III Всероссийск. конф. колопроктологов. – Волгоград, 1997. – С. 1–3.
2. *Акопян А.С.* Профилактика гнойно-воспалительных осложнений после брюшно-анальной резекции при осложненных формах рака прямой кишки / А.С. Акопян, Т.Г. Багдасарян // Актуальные вопросы колопроктологии: матер. II съезда колопроктологов России с междунар. участием. – Уфа, 2007. – С. 202.
3. Осложнения радикальных и паллиативных операций у больных раком прямой кишки / С.В. Васильев, Д.Е. Попов, В.В. Григорян [и др.] // Актуальные вопросы колопроктологии : матер. II съезда колопроктологов России с междунар. участием. – Уфа, 2007. – С. 230–231.
4. *Wallstein C.* Compression anastomosis (АКА-2) in colorectal / С. Wallstein, Е. Gross // Br. J. Surg. – 1999. – Vol. 87 (8). – P. 1071–1075.
5. *Броновец И.Н.* Биocenоз кишечника при заболеваниях органов пищеварения/ И.Н. Броновец, М.Н. Сакович, Т.Л. Уласевич // Матер. III междунар. конф. колопроктологов. – Витебск, 1998. – С. 144–145.

6. Возможности лучевой терапии в онкопроктологии / Г.И. Воробьев, К.Н. Костромина, Т.С. Одарюк [и др.] // Проблемы современной онкологии : матер. IV Всерос. съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 1995. – С. 113–115.

7. Даценко Б.М. Местная профилактика и лечение гнойных осложнений в колопроктологии / Б.М. Даценко, В.Ф. Куликовский, Е.Б. Дружинин // Матер. III междунар. конф. колопроктологов. – Витебск, 1998. – С. 152–153.

8. Ванцинова Е.В. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением дооперационной лучевой терапии крупными и дробными фракциями / Е.В. Ванцинова, А.И. Абелевич // Актуальные вопросы колопроктологии : матер. II съезда колопроктологов России с междунар. участием. – Уфа, 2007. – С. 227–229.

9. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки / В.И. Кныш, Г.В. Бондарь, Б.М. Алиев, Ю.А. Барсуков. – М. : Медицина, 1990. – 159 с.

В.В. Бойко, С.В. Мороз, В.М. Лихман

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ХВОРИХ ПЕРЕД РЕЗЕКЦІЄЮ ПРЯМОЇ КИШКИ З УРАХУВАННЯМ МОЖЛИВОСТІ РОЗВИТКУ СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Проаналізовано результати лікування 124 пацієнтів, оперованих з приводу низьких пухлин прямої кишки, обох статей у віці від 34 до 82 років. Хворі були розділені на дві групи: основну (58 чол.) і порівняння (66). У хворих основної групи використовувалася розроблена схема передопераційної підготовки з урахуванням ризику виникнення септичних ускладнень. У пацієнтів групи порівняння застосовувалася традиційна схема підготовки до оперативних втручань. Комплексна програма послідовних профілактичних заходів дозволила істотно понизити ризик розвитку септичних післяопераційних ускладнень навіть при ускладненому перебігу раку прямої кишки і поліпшити безпосередні результати хірургічного лікування раку прямої кишки за рахунок зменшення кількості гнійних післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: передопераційна підготовка, септичні ускладнення, резекції прямої кишки.

V.V. Boyko, S.V. Moroz, V.N. Lihman

FEATURES PREOPERATIVE PATIENTS BEFORE RESECTION OF THE RECTUM WITH THE POSSIBILITY OF THE DEVELOPMENT OF SEPTIC COMPLICATIONS

The results of treatment of 124 patients operated on for low rectal tumors, of both sexes aged 34 to 82 years. Patients were divided into two groups: the main (58 patients) and comparison (66). In the study group developed scheme used preoperative preparation with the risk of septic complications. Patients comparison group used traditional training schemes for surgical intervention. The developed complex program of successive prophylactic measures allowed substantially to reduce the risk of development of septic after operation complications even at the complicated flow of shrine of rectum and improve the direct results of surgical treatment of shrine of rectum due to diminishing of amount of festerings after operation complications.

Key words: preoperative septic complications, resection of the rectum.

Поступила 16.04.14

УДК 616.345-089-06: 616.33/. 34-009.1

В.В. Бойко, Н.В. Тимченко, А.Н. Шевченко, В.Н. Лыхман
Харьковский национальный медицинский университет
ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева
НАМН Украины», г. Харьков

НАРУШЕНИЯ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ТОЛСТОЙ КИШКЕ

Проанализированы результаты лечения 47 пациентов, перенесших обструктивные и реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке. Определено, что исследование моторной функции кишечника с использованием периферической электрогастроэнтерографии имеет большое значение в объективной оценке функционального состояния желудочно-кишечного тракта. В клинической практике оно представляется важным для определения характера восстановления моторной функции послеоперационного периода, что позволяет подбирать стимулирующую терапию и индивидуально оценивать ее эффективность. Установлено, что эндолимфатическое применение 1%-ного раствора серотонина адипината в количестве 10 мг в сутки является наиболее патогенетически обоснованным и может способствовать улучшению результатов лечения больных с послеоперационным парезом кишечника.

Ключевые слова: *желудочно-кишечный тракт, послеоперационный парез кишечника, периферическая электрогастроэнтерография, раствор серотонина адипината.*

Парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является вторым по частоте среди послеоперационных осложнений [1–3]. Патогенез его весьма сложен и, видимо, имеет не одну, а несколько причин развития [4–6]. Чаще всего он встречается после обширных абдоминальных операций [7–9]. Многие авторы объясняют это тем, что при подобных оперативных вмешательствах травмируется богатая рецепторами брюшина, вследствие чего развиваются циркуляторные расстройства в стенке органов ЖКТ, повышается тонус симпатической нервной системы с выбросом в кровь большого количества катехоламинов [2, 6]. В связи с этим развитие послеоперационного пареза ЖКТ оценивается как защитная реакция на операционную травму в ближайшие 2–3 дня после операции [5, 6].

В начале развития парез ЖКТ может быть обусловлен дисфункцией со стороны эндокринных механизмов регуляции: 1) выбросом катехоламинов; 2) активацией калликреинкининовой системы с избыточным поступлением в кровотока гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов и других биологически активных веществ; 3) снижением био-

логической активности клеток APUD-системы (серотонина, субстанции P и мотилина, участвующих в работе мигрирующего миоэлектрического комплекса кишки и периферической гемодинамики [4]; 4) дисрегуляторным поступлением секретина, холецистокинина и энтероглокагона [7].

В основе экспериментальных и клинических исследований лежит концепция о роли серотонина и серотониновых рецепторов в генезе дисфункции гладкой мускулатуры, являющейся составной частью клинического синдрома серотониновой недостаточности. В настоящее время известно, что серотонин играет важную роль в регуляции функций ЖКТ, где и находится наибольший его запас, составляя более 95 % от его содержания во всем организме [9, 10]. Основная часть серотонина содержится в энтерохроматофинных клетках эпителия, в пределах которого серотонин синтезируется из L-триптофана и хранится в секреторных гранулах. Энтерохроматофинные клетки вкраплены в кишечном эпителии главным образом в области крипты [3, 4]. Перистальтика различных отделов кишечника координируется нейронами тонкокишечной не-

© В.В. Бойко, Н.В. Тимченко, А.Н. Шевченко, В.Н. Лыхман, 2014

рвной системы, которые после активации серотониновых механизмов выпускают другие медиаторы [2, 7].

Большинство больных, оперированных на толстой кишке, нуждаются в полноценной хирургической реабилитации, основная задача которой состоит в ликвидации илеоколотомы, максимальном воспроизведении морфологических структур, утраченных при выполнении радикального оперативного вмешательства, восстановлении анатомо-функциональных взаимоотношений резецированного органа, коррекции нарушенной его функции. Остаются нерешенными вопросы способов и сроков восстановления непрерывности толстой кишки, а также способов профилактики и лечения осложнений, наиболее частым из которых является послеоперационный парез кишечника [7].

Все нарушения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, от незначительной дискоординации двигательной функции вплоть до пареза и паралитической непроходимости, нередко становятся ведущей причиной всевозможных патологических состояний, что в значительной мере осложняет течение раннего послеоперационного периода и в значительной степени влияет на исход оперативного вмешательства [4].

При различных заболеваниях, после операций на толстой кишке тяжелые формы пареза кишечника составляют 4–6 %, а по некоторым данным до 40 %, и нередко являются непосредственной причиной таких осложнений, как несостоятельность швов анастомозов, послеоперационный перитонит и кишечная непроходимость, эвентрация и гипостатическая пневмония.

По нашему мнению, морфофункциональное состояние стенки отключенного участка кишки является одной из причин возникновения длительных послеоперационных парезов, что не может не влиять на возникновение осложнений.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 47 пациентов, перенесших обструктивные и реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке. Женщин было 22 (46,81 %), мужчин – 25 (53,19 %). Возраст пациентов варьировал от 18 до 68 лет, составляя в среднем (59±5) лет. Все больные прошли полное общеклиническое обследование, микробиологическое исследование флоры из колостомы с последу-

ющим индивидуальным подбором к ней антибиотиков, предоперационную подготовку.

Первую (основную) группу составили 23 пациента, которым антибактериальные препараты вводили интраоперационно и в послеоперационном периоде в катетеризированный паховый лимфатический узел. С первых суток послеоперационного периода оперированным больным этой группы в комплексную терапию послеоперационного пареза был включен 1%-ный раствор серотонина адипината в количестве 10 мг в сутки эндолимфатически. Другие методы и препараты, стимулирующие моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, в данной группе не использовались.

Вторую группу составили 24 больных, получавших стандартную предоперационную подготовку, обследованных теми же методами и подвергшихся антибактериальной терапии интраоперационно и в послеоперационном периоде по стандартным схемам, включая традиционные способы введения препаратов и профилактики послеоперационных парезов кишечника.

Обе группы представлены однородным клиническим материалом, что свидетельствует об их репрезентативности и сопоставимости проведенных исследований.

Всем пациентам проведена периферическая электрогастроэнтерография (ПЭГЭГ). Для записи сигнала использован гастроэнтеромонитор ГЭМ-01, включавший в себя усилитель переменного тока с фильтрами, формирующими полосу пропускания частот 0,01–0,25 Гц, и диапазоном измерения входных напряжений 10–5000 мкВ, длительно неполяризуемые электроды и программу для анализа результатов.

Для проведения исследования по стандартной методике измерительные электроды располагали на обезжиренных и покрытых электропроводной пастой участках кожи: № 1 (измерительный) в нижней трети правого предплечья, № 2 (измерительный) в нижней трети правой голени, № 3 (нейтральный) в нижней трети левой голени – все по медиальной поверхности.

Для оценки моторной и эвакуаторной функции в послеоперационном периоде использовали длительный мониторинг электрической активности ЖКТ в течение 24 часов. Преимущество длительного мониторинга электричес-

кой активности – возможность проследить динамическое изменение показателей в зависимости от прогрессирования патологического процесса и характера лечения, а также оценить воздействие лекарственных препаратов.

Определялись относительные показатели электрической активности Pi/Ps. Этот показатель представляет собой отношение абсолютных значений электрической активности в каждом отделе ЖКТ Pi к суммарной активности Ps. Коэффициент ритмичности (К-ритм) рассчитывается как соотношение длины огибающего спектра отдела ЖКТ к ширине спектрального участка на оси абсцисс. С его помощью оценивали наличие и характер пропульсивных сокращений гладкомышечных структур для каждого отдела ЖКТ. Отсутствие ритмичных сокращений (выпадение их либо учащение) вызывает изменение показателя соответственно в сторону уменьшения или увеличения в сравнении с показателями здоровых людей.

Для предоперационной оценки состояния отключенного отдела толстой кишки у всех выполняли ректоскопию или ректосигмоидоскопию. При этом исследовании выполняли биопсию стенки кишки для оценки морфологических изменений в отключенной части толстой кишки, определяли сократительную активность того же участка стенки культи кишки.

Результаты и их обсуждение. Анализ морфофункциональных исследований показал, что у всех больных в отводящем отделе кишки имеют место выраженная неравномерная атрофия слизистой оболочки, склероз, отек и разволокнение подслизистого слоя, выраженное полнокровие сосудов подслизистого слоя, очаговые, местами плотные лимфоидные инфильтраты с примесью сегментированных лейкоцитов, распространяющиеся в слизистую оболочку, а в отдельных наблюдениях – в мышечную.

Таблица 1. Показатели ПЭГЭГ здоровых обследованных и пациентов 1-й и 2-й групп на 1-е сутки послеоперационного периода

Орган ЖКТ	Pi/Ps (%)			К-ритм		
	здоровые	1-я группа	2-я группа	здоровые	1-я группа	2-я группа
Желудок	25,5±8	24,8±4,7	38,6±3,8*	6,1±1,5	5,9±1,4	3,8±2,6
ДПК	3,1±1,2	3,6±1,3	3,8±1,9	1,7±0,8	2,4±0,6	1,4±0,8
Тощая кишка	5,6±1,9	6,5±1,8	23,2±6,4*	2,7±1,2	3,3±1,2	1,8±1,1*
Подвздошная кишка	14,4±3,5	16,3±4,8	26,7±6,8*	4,1±1,8	4,2±0,9	2,1±0,8*
Толстая кишка	52,4±9,2	48,6±7,9	8,6±3,2*	12,6±4,4	13,6±3,4	4,3±2,2*

Примечание. * $p < 0,05$, T-критерий Вилкоксона $p > 0,05$.

Мышечная оболочка с умеренной атрофией волокон, сероза склерозирована, полнокровна. Морфологическое исследование в динамике показало, что во всех наблюдениях отмечались атрофические изменения в слизистой оболочке кишечника. Следует отметить, что эти морфологические изменения в отключенной стенке толстой кишки в основном происходят в течение 2–12 месяцев, особенно интенсивно в первые 3–5 месяцев. Математические достоверные различия степени атрофии стенки толстой кишки через один и через три года после ее отключения нами не получены.

Мониторинг электрической активности ЖКТ методом ПЭГЭГ в течение 12–24 часов выполнялся всем пациентам 1-й и 2-й групп на 1-е и 3-и – 4-е сутки послеоперационного периода. Показатели ПЭГЭГ сравнивали с показателями 32 здоровых обследуемых, которым был проведен суточный мониторинг электрической активности ЖКТ. Результаты ПЭГЭГ на 1-е сутки послеоперационного периода представлены в табл. 1.

Течение послеоперационного периода и развитие пареза кишечника значительно различались в исследуемых группах. Показатели электрической активности (Pi/Ps) и коэффициента ритмичности (К-ритм) у больных 1-й группы достоверно не отличались на 1-е сутки послеоперационного периода от показателей здоровых обследуемых ($p > 0,05$). Клинических проявлений пареза ЖКТ у пациентов 1-й группы отмечено не было, лишь у 8 (21,7 %) больных отмечали вздутие живота после операций. В комплексе лечения 1%-ный раствор серотонина адипината по 10 мг в сутки вводили эндолимфатически с первых суток послеоперационного периода. Восстановление моторной функции кишечника происходило самостоятельно, ни одному пациенту не потребовалось дополнительное назначение

прокинетиков. К 3-м суткам послеоперационного периода показатели ПЭГЭГ пациентов 1-й группы соответствовали показателям здоровых обследованных.

У пациентов 2-й группы на первые сутки послеоперационного периода отмечено достоверное повышение электрической активности (Pi/Ps) на частотах желудка, тощей и подвздошной кишки и снижение на частотах толстой кишки по сравнению со здоровыми обследуемыми ($p < 0,05$). Кроме того, во 2-й группе в отличие от предыдущих отмечено снижение коэффициента ритмичности по всем отделам ЖКТ, однако достоверное снижение (К-ритм) выявлено только на частотах тощей, подвздошной и толстой кишки ($p < 0,05$).

Значимое повышение электрической активности тонкой кишки и снижение в 1,5–2,0 раза коэффициента ритмичности указывают на выраженные моторные нарушения тонкой кишки и характерны для пареза ЖКТ средней или тяжелой степени.

Изменений показателей частотных и амплитудных характеристик сигнала у пациентов 1-й группы выявлено не было. При интегральном анализе частотной характеристики сигнала у пациентов 2-й группы выявлено достоверное повышение частоты сокращений ЖКТ до $(2,61 \pm 0,6)$ циклов в минуту по сравнению с частотой сокращений здоровых обследуемых – $(1,97 \pm 0,6)$ циклов в минуту ($p < 0,05$). Средняя частота сокращения различных отделов ЖКТ при этом не выходила за пределы нормальных значений. При интегральном анализе сигнала ПЭГЭГ у пациентов 2-й группы отмечено снижение амплитуды сокращений на частотах тощей, подвздошной и толстой кишки по сравнению с таковой у здоровых пациентов ($p < 0,05$), табл. 2.

Таким образом, использование предложенной методики профилактики пареза ЖКТ при проведении оперативных вмешательств на толстой кишке не вызывает значимых нарушений моторной функции ЖКТ в раннем послеоперационном периоде. В 1-й группе ни в одном случае не потребовалось проведения дополнительной медикаментозной коррекции моторной функции ЖКТ в послеоперационном периоде.

У пациентов 2-й группы после резекций и реконструктивных операций на толстой кишке нарушения моторной функции в раннем послеоперационном периоде характеризовались повышением электрической активности и снижением коэффициента ритмичности на амплитудах тонкой кишки, повышением частоты и снижением амплитуды сокращений ЖКТ.

Восстановление моторной функции к 3-м суткам послеоперационного периода происходит только у 58 % пациентов, у 42 % развивается парез ЖКТ.

Выводы

Использование периферической электрогастроэнтерографии для мониторинга моторной функции ЖКТ у пациентов в послеоперационном периоде позволяет оценивать степень развития пареза ЖКТ, варианты восстановления моторной функции и в зависимости от характера восстановления моторной функции к 3-м суткам послеоперационного периода подбирать стимулирующую терапию и индивидуально оценивать ее эффективность.

Применяемые физические и лекарственные методы консервативной терапии послеоперационного пареза кишечника не всегда эффективны. Причиной этого, по-видимому, являются препараты или необоснованно выбранные с точки зрения патогенеза, или имеющие положительный эффект в короткий промежуток

Таблица 2. Показатель A_i/A_s различных отделов ЖКТ у здоровых обследуемых и пациентов 2-й группы с парезом ЖКТ, ($M \pm m$) %

Отдел ЖКТ	Здоровые (n=32)	2-я группа (n=24)
Желудок	$21,2 \pm 3,2$	$19,6 \pm 2,8^{**}$
ДПК	$18,9 \pm 2,4$	$18,2 \pm 3,2^{**}$
Тошная кишка	$18,6 \pm 2,2$	$12,4 \pm 1,9^{**}$
Подвздошная кишка	$20,9 \pm 1,9$	$14,2 \pm 2,5^{**}$
Толстая кишка	$19,2 \pm 4,3$	$8,6 \pm 2,8^{**}$

Примечания: 1. A_i/A_s – относительная амплитуда сигнала в каждом отделе ЖКТ (представляет собой отношение абсолютных значений амплитуды сигнала в каждом отделе ЖКТ – A_i к суммарной амплитуде сигнала – A_s).

2. $p < 0,05$.

времни и способные в некоторых случаях только усугубить состояние больного.

Применение серотонина в целях лечения послеоперационного пареза кишечника явля-

ется наиболее патогенетически обоснованным и может способствовать улучшению результатов лечения больных с послеоперационным парезом кишечника.

Литература

1. Алимов Р.Р. Диагностика и лечение пареза желудочно-кишечного тракта при панкреотогенном перитоните : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27. / Р.Р. Алимов. – СПб. : С.-Пб. мед. акад. последипломного образования, 2006. – 23 с.
2. Epidural naloxone reduces intestinal hypomotility but not analgesia of epidural morphine / J. Lee, J.Y. Shim, J.H. Choi [et al.] // *Canad. J. Anaesth.* – 2001. – Vol. 48, № 1. – P. 54–58.
3. Lin Z. Advances in gastrointestinal electrical stimulation / Z. Lin, J.D.Chen // *Crit. Rev. Biomed Eng.* – 2002. – Vol. 30, № 4–6. – P. 419–457.
4. Электрогастроэнтерография в хирургической гастроэнтерологии / В.Н. Биряльцев, А.В. Бердников, В.А. Филиппов, Н.А. Велиев. – Казань : Изд-во Казанск. гос. техн. ун-та, 2003. – 156 с.
5. Богданов А.Е. Периферическая компьютерная электрогастроэнтерография в диагностике ранней спаечной кишечной непроходимости / А.Е. Богданов, В.А. Ступин, Д.Б. Закиров // *Острые хирургические заболевания брюшной полости.* – Ростов н/Д., 1991. – С. 21–23.
6. Livingston E.N. Postoperative ileus / E.N. Livingston, E.P. Passaro // *Dig. Dis. Sci.* – 1990. – Vol. 35, № 1. – P. 121–132.
7. Электромиографическая активность желудочно-кишечного тракта в выборе показаний и резекции желудка / А.В. Бердников, В.М. Солдаткин, В.А. Филиппов [и др.] // *Радиоэлектроника в медицинской диагностике : матер. междунар. конф.* – М., 1999. – С. 149–152.
8. Демидов В.А. Результаты лечения травм толстой кишки в условиях специализированного отделения / В.А. Демидов // *Проблемы колопроктологии.* – 1998. – Вып. 16. – С. 255–257.
9. Gastric electrical stimulation: an alternative surgical therapy for patients with gastroparesis / R.J. Mason, J. Lipham, G. Eckerling [et al.] // *Arch. Surg.* – 2005. – Vol. 140, № 9. – P. 841–848.
10. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus / J.C. Kalf, W.H. Schraut, R.L. Simmons [et al.] // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228, № 5. – P. 652–663.

В.В. Бойко, Н.В. Тимченко, О.М. Шевченко, В.М. Лихман

ПОРУШЕННЯ МОТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ НА ТОВСТІЙ КИШЦІ

Проаналізовано результати лікування 47 пацієнтів, що перенесли обструктивні і реконструктивно-відновлювальні операції на товстій кишці. Визначено, що дослідження моторної функції кишечника з використанням периферичної електрогастроентерографії має велике значення в об'єктивній оцінці функціонального стану шлунково-кишкового тракту. У клінічній практиці воно видається важливим для визначення характеру відновлення моторної функції післяопераційного періоду, що дозволяє підбирати стимулюючу терапію і індивідуально оцінювати її ефективність. Встановлено, що ендолімфатичне застосування 1%-вого розчину серотоніну адипінату в кількості 10 мг на добу є найбільш патогенетично обґрунтованим і може сприяти поліпшенню результатів лікування хворих з післяопераційним парезом кишечника.

Ключові слова: шлунково-кишковий тракт, післяопераційний парез кишечника, периферична електрогастроентерографія, розчин серотоніну адипінату.

V.V. Boiko, N.V. Timchenko, A.N. Shevchenko, V.N. Lyhman

DISTURBANCES IN MOTOR FUNCTION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AFTER SURGICAL INTERVENTIONS ON COLON

The results of treatment of 47 patients undergoing obstructive and reconstructive surgery on the colon. Determined that the study of motor function of the intestine, using peripheral electrogastroenterography is important in an objective assessment of the functional state of the gastrointestinal tract. In clinical practice, it is important to determine the nature of the recovery of motor function of the postoperative period, which allows to select stimulating therapy and individually assess its effectiveness. Found that endolymphatic application of 1% solution of serotonin adipinate in an amount of 10 mg per day is the most reasonable and pathogenesis may help to improve treatment outcomes in patients with postoperative intestinal paresis.

Key words: gastrointestinal tract, postoperative intestinal paresis, peripheral electrogastroenterography, serotonin adipinate solution.

Поступила 16.04.14

УРОЛОГІЯ

УДК 616.62-002.1-085.28-085.831.6

В.М. Лісовий, А.І. Гарагатий, С.В. Андрєєв
Харківський національний медичний університет

**КЛІНІЧНА І АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
ФОТОХРОМНОЇ АНТИСЕПТИКИ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ЦИСТИТУ**

Приведено результати обстеження і лікування 133 пацієнток з гострим неспецифічним циститом. Вивчено ефективність фотодинамічної антисептики порівняно з традиційною терапією антибіотиками. Вивчено особливості клінічних змін, якісні і кількісні характеристики патологічного біотопу сечі при гострому циститі, а також проведено їх порівняння в динаміці при лікуванні за допомогою фотохромної антисептики і традиційної антибактеріальної терапії.

Ключові слова: *гострий цистит, фотодинамічна антисептика, антибіотикотерапія, біоценоз сечового міхура.*

Відомо, що ефективність антибіотикотерапії в ряді випадків може знижуватися і виявитися недостатньою, зокрема при її повторному застосуванні протягом найближчих трьох місяців [1–4]. Це пов'язано з селекцією резистентних штамів мікроорганізмів, сенсibiliзацією і певним пригнічуючим впливом на клітинні і гуморальні чинники місцевого мукозального імунітету, що може стати причиною торпідного і ускладненого перебігу захворювань [4–6].

В контексті сказаного зростає потреба в лікувальних методиках, альтернативних до антибіотикотерапії. Одним із перспективних ми вважаємо застосування фізичних засобів антибактеріального впливу – фотохромної антисептики (ФХА) [6–7].

Матеріал і методи. В основі антисептичної дії ФХА лежить прижиттєве забарвлення клітин (мікроорганізмів), які акумулюються в патогенному вогнищі, фотосенсибілізатором і локальне монохроматичне опромінення, що частотно збігається з піком поглинання хромофором. Це активізує внутрішньоклітинне утворення перекисних радикалів і синглетного кисню, які порушують життєдіяльність клітин (мікроорганізми, віруси) шляхом пошкодження клітинних і лізосомальних мембран – цитотоксичний і бактерицидний ефекти.

© В.М. Лісовий, А.І. Гарагатий, С.В. Андрєєв, 2014

Можливості застосування ФХА при гострому циститі стали базисом дослідницького інтересу.

Ефективність ФХА при гострому циститі оцінювали за регресією клінічної симптоматики і макроскопічних змін у слизовій сечового міхура після ФХА (63 жінки – I група) та їх відповідності еволюції кількісних і якісних мікробіологічних показників патологічного біотопу сечі. Порівняння проведені з жінками, які отримували традиційну антибактеріальну терапію (70 жінок – II група).

Результати та їх обговорення. Відомості, що характеризують динаміку регресії клінічних проявів гострого циститу на тлі різних методик лікування, наведені в таблиці.

Як свідчать клінічні результати лікування, на тлі застосування ФХА вже після перших трьох сеансів у більшості жінок відмічено виражене нівелювання клінічних проявів захворювання – 54 (85,7 %), а після п'яти сеансів практично всі пацієнтки почували себе добре – 62 (98,4 %), незалежно від результатів мікробіологічного обстеження.

Клінічна ефективність традиційної антибіотикотерапії при гострому циститі в основному виявилася порівнянною з ефективністю ФХА, але на момент порівняння (через п'ять днів) менш вираженою, що полягало в більшому числі жінок із залишковими больовими

Регресія суб'єктивної клінічної симптоматики гострого циститу і макроскопічних змін у слизовій сечового міхура при різних варіантах лікування, n (%)

Клінічні прояви	Клінічні групи			
	I (n=63)		II (n=70)	
	перед лікуванням	після 5 днів	перед лікуванням	після 5 днів
Суб'єктивні відчуття				
больові відчуття при сечовипусканні	63 (100,0)	1 (1,6)	70 (100,0)	7 (10,0)
прискорене сечовипускання	55 (87,3)	–	59 (84,3)	4 (5,7)
імперативні позиви	47 (74,6)	–	45 (64,3)	–
загальне нездужання	38 (60,3)	5 (7,9)	39 (55,7)	12 (17,1)
Макроскопічні зміни (цистоскопія)				
гіперемія	63 (100,0)	5 (6,3)	70 (100,0)	11 (15,7)
набряк	57 (90,5)	–	61 (87,1)	–
патологічний наліт	11 (17,5)	1 (1,6)	10 (14,3)	4 (5,7)

відчуттями при сечовипусканні – 7 (10,0 %) і загальним нездужанням – 12 (17,1 %).

Відмінності в темпах регресії клінічної симптоматики в цілому відповідали регресу макроскопічних патологічних змін у слизовій сечового міхура, які виявилися менш вираженими при застосуванні антибіотиків, тобто темп регресу суб'єктивних скарг і нівелювання запального процесу є більш вираженими при застосуванні ФХА, ніж при використанні антибіотиків.

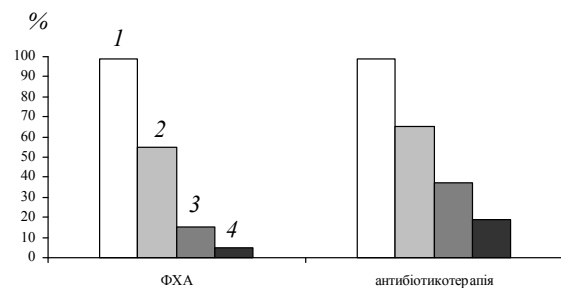
Будь-яких специфічних побічних реакцій, пов'язаних з ФХА (за винятком легких неприсмних минутих відчуттів, пов'язаних з власне маніпуляцією), зареєстровано не було, у той час як при традиційній терапії антибіотиками спостерігалися небажані явища у вигляді нудоти і диспепсії у 15 (21,4 %) і 11 (15,7 %) випадках відповідно, що ми пов'язуємо із загальним токсичним впливом антибіотиків і дисбактеріозом. Навпаки, дія ФХА була строго локалізованою місцем запального процесу, що забезпечує їй більш високий рівень безпеки і стерпності у порівнянні з антибіотиками.

Крім регресу клінічної симптоматики, одним із кардинальних критеріїв, що характеризують ефективність використаних лікувальних методик при гострому циститі, виявилася еволюція показника бактеріального обсіменіння сечі у спостережуваних жінок.

Вихідні рівні мікробного обсіменіння сечі (напередодні лікування) в середньому склали: для аеробних коків 10^6 – 10^8 КУО/мл ($\geq 10^6$ КУО/мл); для облігатних анаеробів 10^7 – 10^9 КУО/мл ($\geq 10^7$ КУО/мл); для грамнегативних мікроорганізмів 10^4 – 10^6 КУО/мл ($\geq 10^4$ КУО/мл) без значущих відмінностей по клінічних групах.

В результаті з'ясовано, що нисхідний вектор, спрямований у бік регресу показника мікробного обсіменіння сечі, має місце як при застосуванні ФХА, так і при антибіотикотерапії, відмінності торкнулися лише темпів регресії.

При використанні ФХА явний регрес показника мікробного обсіменіння сечі відзначено вже після перших процедур (рисунок). Так, після трьох сеансів у 28 (44,4 %) випадках мала місце повна елімінація флори, а в інших 35 (55,6 %) спостереженнях – зниження показника до низького рівня (10^2 – 10^3 КУО/мл).



Частота виявлення мікроорганізмів в сечі в процесі лікування пацієнток з гострим циститом різними методами:
1 – напередодні лікування; 2 – через 3 дні;
3 – через 5 днів; 4 – після повного курсу

Після п'яти сеансів аналогічне співвідношення склало 54 (85,7 %) і 9 (14,3 %) відповідно. В останніх випадках було проведено ще два додаткових сеанси, після чого у чотирьох пацієнток відзначена елімінація флори, а в трьох спостереженнях зареєстрована стійка безсимптомна бактеріурія в межах $\leq 10^3$ КУО/мл, що потребувало додаткового антибактеріального лікування з урахуванням результатів антибіотикограми.

Використання монотерапії левофлоксацином виявилось менш ефективним. Після трьох днів лікування елімінація флори або зниження мікробного показника до 10^2 – 10^3 КУО/мл мали місце в 24 (34,3 %) і 26 (37,1 %) випадках відповідно, а в 20 (35,7 %) спостереженнях показник залишався відносно високим ($>10^4$ КУО/мл). Після п'яти днів аналогічне співвідношення склало 44 (62,9 %), 16 (22,9 %) і 10 (14,3 %) відповідно; після повного курсу – 57 (81,4 %); 8 (11,4 %) і 5 (7,1 %) відповідно.

У підсумку після 10 днів терапії левофлоксацином відзначалася збережена безсимптомна бактеріурія в межах 10^2 – 10^3 КУО/мл в 13 (18,6 %) спостереженнях, що можна розцінити, як персистенцію інфекційного процесу внаслідок антибіотикостійкості форм бактерій.

Додатковий мікробіологічний аналіз показав, що у даної категорії осіб висівають резистентні штами *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Proteus*, а також різні види облігатних анаеробних бактерій. Це потребувало призначення додаткового лікування більш сильнодіючими антибактеріальними препаратами з урахуванням результатів антибіотикограми.

Надалі відмінності, які маркують сануючий ефект, досягли рівня достовірності на користь ФХА, що, ймовірно, пояснюється селекцією стійкого мікробного пулу при використанні антибіотикотерапії, у той час як по відношенню до ФХА резистентність не розвивалася. Це забезпечує стабільну збереженість інтенсивності санації протягом усього лікувального курсу.

Література

1. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis / J.A. McKinnell, N.S. Stollenwerk, C.W. Jung, L.G. Miller // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – № 86. – P. 480.
2. Gupta K. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections / K. Gupta, T.M. Hooton, W.E. Stamm // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – № 135. – P. 41.
3. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole- and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis / D.A. Talan, A. Krishnadasan, F.M. Abrahamian [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – № 47. – P. 1150.
4. Guidelines on urological infections / M. Grabe, M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen [et al.] // *Eur. Association of Urology.* – 2011. – P. 110.
5. Early severe inflammatory responses to uropathogenic *E. coli* predispose to chronic and recurrent urinary tract infection / T.J. Hannan, I.U. Mysorekar, C.S. Hung [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2010. – Aug. 12. – Vol. 6 (8). – P. 1001–1042.

У підсумку клінічна ефективність п'яти сеансів ФХА в плані купування іритативної симптоматики при гострому циститі склала 98,4 % проти 90,0 % після п'яти днів застосування антибіотикотерапії; лабораторна ефективність (повна ерадикація бактерій із сечі) – 85,7 % проти 62,4 % відповідно.

Таким чином, застосування фотохромної антисептики при гострому циститі як мінімум не поступається за клінічною ефективністю традиційній терапії антибіотиками, а за низкою позицій має явну перевагу, до якої слід віднести локальність дії в місці запального процесу за відсутності системного та загального токсичного впливу на цілісний організм, що виключає ризик ускладнень, характерних для антибіотикотерапії (дисбактеріоз, алергія, токсичність та ін.); універсальність дії – згубність відносно як аеробних, так і анаеробних мікроорганізмів; висока ефективність санації протягом усього лікувального курсу при відсутності явищ стійкості та селекції резистентних мікроорганізмів, що забезпечує більш високі темпи ерадикації мікроорганізмів і регресії запальних змін у слизовій сечового міхура; менші терміни, необхідні для повноцінного клініко-лабораторного одужання (5 днів для фотохромної антисептики; 7–10 днів для антибіотикотерапії); відсутність побічних реакцій, пов'язаних з маніпуляцією; економічна вигода.

Крім того встановлено, що методика фотохромної антисептики не чинить системного стимулюючого впливу на стан окислювальної стрес-реакції, що свідчить про її локальну дію та безпеку застосування із зазначених позицій.

6. Mulvey M.A. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection / M.A. Mulvey, J.D. Schilling, S.J. Hultgren // *Infect. Immun.* – 2001. – Jul. – Vol. 69 (7). – P. 4572–4579.

7. Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections: results from randomized controlled trial / D. Turner P. Little, J. Raftery [et al.] // *British Med. J.* – 2010. – Vol. 340. – P. 346–350.

В.Н. Лесовой, А.И. Гарагатый, С.В. Андреев

КЛИНИЧЕСКАЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОХРОМНОЙ АНТИСЕПТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЦИСТИТА

Приведены результаты обследования и лечения 133 пациенток с острым неспецифическим циститом. Изучена эффективность фотодинамической антисептики в сравнении с традиционной терапией антибиотиками. Изучены особенности клинических изменений, качественные и количественные характеристики патологического биотопа мочи при остром цистите, а также проведено их сравнение в динамике при лечении с помощью фотохромной антисептики и традиционной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: острый цистит, фотодинамическая антисептика, антибиотикотерапия, биоценоз мочевого пузыря.

V.N. Lisovyi, A.I. Garagatiy, S.V. Andreev

CLINICAL AND ANTIBACTERIAL EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC ANTISEPTICS PERSPECTIVES IN TREATMENT OF ACUTE CYSTITIS

In the article below there are given the results of examination and treatment of 133 patients of different age, suffering of acute cystitis and having the antibiotic management story. The photodynamic antiseptics efficiency in treatment of acute cystitis has been studied, compared with different kinds of antibiotic treatment and approved. The features of clinical changes are studied, high-quality and quantitative descriptions of pathological biotop urine at a sharp cystitis, and also their comparison is conducted in a dynamics at treatment by fotokhrom antiseptik and traditional antibacterial therapy.

Key words: acute cystitis, photodynamic antiseptics, antibiotic treatment.

Поступила 23.10.14

УДК 616.613-007.63-089.168.1

В.І. Савенков

Харківський національний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ НА ГІДРОНЕФРОЗ

У ході дослідження у 310 хворих на гідронефроз, яким було проведено різні типи оперативних доступів, з'ясовано особливості перебігу післяопераційного періоду. Визначено достовірно кращі показники у пацієнтів, яким здійснено лапароскопічне втручання. Запропоновано комплекс заходів медичної реабілітації, що дозволяє досягти позитивного результату у 92,6 % пацієнтів.

Ключові слова: *гідронефротична трансформація, лапароскопія, реабілітаційні заходи, післяопераційний період.*

Наявний досвід використання високотехнологічних малоінвазивних оперативних втручань при лікуванні хворих з гідронефротичною трансформацією, що зумовлена вродженою або набутою обструкціями, потребує систематизації та оптимізації щодо ведення і лікування зазначених хворих у післяопераційному періоді [1, 2].

Незалежно від типу оперативного втручання реабілітаційні заходи у ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційних періодах спрямовані на відновлення функції сечовивідних шляхів і усунення післяопераційних ускладнень. Однак на сьогодні відсутній чітко визначений оптимальний лікувально-терапевтичний комплекс, що використовується в післяопераційному періоді і дозволяє стабілізувати процес, уникнути рецидиву захворювання або зменшити його тяжкість [3–6].

Метою роботи був аналіз особливостей перебігу раннього, пізнього та віддаленого післяопераційних періодів у хворих на гідронефроз залежно від типу оперативного доступу та розробка комплексу заходів медичної реабілітації хворих.

Матеріал і методи. Досліджено історії хвороб і амбулаторні карти 310 хворих на гідронефроз II–III стадій, що обумовлений вродженою або набутою обструкцією, які були прооперовані в умовах стаціонара КУОЗ «Обласний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала» за період з 2007 по 2014 р. Також були оцінені облікові карти диспансерного хворого, що дало можливість з'ясувати

термін непрацездатності, застосування медичних заходів у післяопераційному періоді та їх ефективність, характер праці до та після операції, наявність інвалідності за основною чи супутньою патологією. Середній вік хворих становив (37,5±3,9) року. Серед досліджуваних переважали жінки, яких було 192 (61,9 %), чоловіків було 118 (38,1 %).

Для оцінки клінічних показників, що характеризують ранній, пізній та віддалений післяопераційні періоди, залежно від методу оперативного втручання хворі були розподілені на дві групи: групу Ім склали 145 пацієнтів, яким проводилися малоінвазивні (лапароскопічні і ретроперитонеоскопічні) оперативні втручання; групу Ів склали 165 хворих, яким проводилися операції традиційним відкритим доступом. Для визначення ефективності розроблених комплексних заходів медичної реабілітації хворих незалежно від типу оперативного втручання було досліджено дві репрезентативні за результатом оперативного втручання (добрі, задовільні та незадовільні) терапевтичні групи: група А – 135 хворих, які отримували запропонований комплекс заходів медичної реабілітації; група Б – 137 хворих, які отримували лише антибіотики або протимікробні засоби й уросептики. Віддалені результати розцінювали як добрі, задовільні та незадовільні [2].

Статистичні дослідження були виконані за допомогою вибіркового середніх і похибок середніх, критерію Шапіро–Вілка [7], непараметричного критерію Манна–Уїтні та критерію χ^2 [7].

© В.І. Савенков, 2014

Результати та їх обговорення. В ході роботи були визначені особливості ведення хворих залежно від виду оперативного втручання. Досліджені показники наведено в табл. 1.

У зв'язку з більш раннім відновленням фізичної активності і появою апетиту хворі групи Ім достовірно раніше починали самостійний прийом їжі.

Таблиця 1. Особливості перебігу раннього післяопераційного періоду хворих обох груп з урахуванням виду оперативного втручання

Параметр	Група Ім (n=145)	Група ІІв (n=165)
Знаходження в палаті інтенсивної терапії, діб	0,81±0,02	1,50±0,40*
Термін призначення знеболюючих засобів, діб	1,50±0,20	5,40±0,40*
Термін призначення антитромботичних засобів, діб	3,40±0,40	8,90±0,70*
Термін початку фізичної активності, діб	1,20±0,20	2,90±0,30*
Дренаж операційної рани, діб	1,50±0,20	3,40±0,30*
Катетеризація сечового міхура, діб	1,10±0,20	2,50±0,30*
Термін початку самостійного харчування, діб	1,30±0,20	2,90±0,30*
Зняття швів, діб	5,10±0,40	8,80±0,90*
Видалення стента, діб	28,10±2,30	32,60±3,20
Антибіотикотерапія, діб	4,20±0,50	8,10±1,50*
Тривалість перебування хворого у стаціонарі після операції, ліжкоднів	3,70±0,30	10,10±0,90*

Примітка. * Відмінності достовірні ($p < 0,05$).

Встановлено, що термін перебування в палаті інтенсивної терапії у хворих групи Ім був значущо меншим, ніж у хворих групи ІІв, що пов'язано з меншою операційною травмою і післяопераційного знеболювання. Це стосується і терміну дренивання операційної рани.

З'ясовано, що хворим групи Ім практично не призначалися наркотичні знеболюючі, кількість інших знеболювальних препаратів у перші дві доби була значно меншою, ніж у хворих групи ІІв.

Хворим, яким проводилися малоінвазивні втручання, антитромботичні засоби (низькомолекулярні гепарини – фраксепарин по 0,3 мл на день або клексан по 0,2 мл на день) призначалися у статистично значущо менший термін, ніж хворим, яким проводилися відкриті операції ($p < 0,05$) через істотно менший субопераційний розтин тканин.

Відновлення фізичної активності наставало достовірно раніше у хворих групи Ім, що також пов'язано з меншою субопераційною травматизацією тканин. У хворих групи Ім термін дренивання сечового міхура був значущо коротшим, ніж у хворих групи ІІв.

Через мінімальний розтин тканин під час операційного доступу необхідність кількості і терміну знаходження швів на рані у хворих групи Ім була значущо меншою, ніж у хворих групи ІІв.

Тривалість використання стентів у хворих обох груп суттєво не різнилася.

Хворі групи Ім потребували вдвічі менш тривалого призначення антибіотикотерапії (цефалоспоринового ряду II–III покоління та ін.), $p < 0,05$.

Тривалість перебування хворого у стаціонарі після малоінвазивних оперативних втручань була у 2,7 раза коротшою, ніж після традиційних відкритих втручань.

Встановлено, що тимчасова непрацездатність хворих залежить від клінічної форми, супутньої патології, методу операції та післяопераційних ускладнень. У разі малоінвазивних операцій вона становила (12,1±3,6) дня, а при відкритих – (35,4±6,3) дня.

Зрозуміло, що ускладнення перебігу післяопераційного періоду та ниркова недостатність призводять до подовження тимчасової непрацездатності (3–4 міс), а порушення сполуч-

нотканинного обміну – до рецидиву захворювання.

У ході дослідження визначений вплив виду оперативного втручання на професійну активність і отримання групи інвалідності хворими на гідронефротичну трансформацію. Отримані дані наведені в табл. 2.

У віддалений післяопераційний період після проведеного малоінвазивного втручання лише двох хворих (1,4 %) групи Ім з важкими умовами праці було переведено на легку працю. Серед хворих з важкими умовами праці групи порівняння (Ів) на легку працю було переведено 11 осіб. Із них двох пацієнтів було переведено на середню за важкістю працю, а 6 – на легкі умови праці. Два хворих отримали ІІ групу інвалідності.

Із хворих групи Ім з середніми за важкістю умовами праці 3 особи перейшли на легкі умови праці. Один пацієнт отримав ІІ групу інвалідності. Серед хворих із середніми умовами праці групи порівняння (Ів) на легку працю було переведено 11 осіб.

Слід відзначити, що одного хворого з легкими умовами праці групи порівняння (Ів) у подальшому було переведено на інвалідність (І група). У групі Ім тільки 5 хворих (3,4 %) потребували зміни умов праці, з них лише трьом особам (2,1 %) довелося змінити професію, а з пацієнтів групи Ів 22 хворих (13,3 %) змінили умови праці, з них 10 осіб (6,1 %) змінили професію. Таким чином, достовірно менша кількість хворих, що отримала

малоінвазивне оперативне втручання, потребувала переходу на більш легкі умови праці порівняно з пацієнтами, яким проводилися традиційні відкриті оперативні втручання.

Визначено, що у хворих групи Ім до оперативного втручання було 4 інваліди з ІІ групою і 2 з ІІІ. Після оперативного втручання серед пацієнтів групи Ім лише одному хворому, який не мав інвалідності, було засвідчено ІІІ групу інвалідності.

У групі порівняння до оперативного втручання інвалідів було 7, з них 4 – з ІІ групою інвалідності, а 3 – з ІІІ. З'ясовано, що після оперативного втручання серед пацієнтів групи Ів одному хворому було засвідчено ІІ групу інвалідності, а двом – ІІІ. Однак вірогідної різниці між кількістю пацієнтів груп Ім і Ів, яким було надано групу інвалідності, не було. Спостерігалася лише тенденція до зменшення кількості пацієнтів, яким було присвоєно групу інвалідності, серед хворих групи Ім порівняно з хворими групи Ів.

З урахуванням багаторічного досвіду ведення хворих на гідронефроз після оперативних втручань пацієнтам групи А застосовували розроблений оптимальний комплекс заходів медичної реабілітації, що включав на фоні традиційного призначення інфузійної терапії антибіотиками, протимікробними засобами і уросептиками додатково препарат Актотегін, що впливає на гомеостаз (по 2 т. 2 рази на день 20 днів, при тяжкому перебігу по 10,0 мл внутрішньовенно краплинно № 10, у подальшому

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за важкістю праці і видом оперативного втручання до і після лікування

Важкість праці	Група хворих	Кількість хворих до операції		Кількість хворих після операції				χ^2 з поправкою Йетса (p)
		абс. ч.	%	залишилися		вибули		
				абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Робітники важкої фізичної праці	Ім	22	15,2	20	13,8	2	1,4	4,71 (p = 0,03)
	Ів	27	16,4	16	9,7	11	6,7	
Робітники середньої за важкістю праці	Ім	29	20,0	26	17,9	3	2,1	3,7 (p=0,0544)
	Ів	32	19,4	21	12,7	11	6,7	
Робітники легкої фізичної праці, службовці, робітники розумової діяльності	Ім	54	37,2	54	37,2	–	–	p>0,05
	Ів	60	36,4	60	36,4	–	–	
Непрацюючі (пенсіонери, домогосподарки тощо)	Ім	34	23,4	34	23,4	–	–	p>0,05
	Ів	39	23,6	39	23,6	–	–	
Інваліди	Ім	6	4,1	6	4,1	–	–	p>0,05
	Ів	7	4,2	7	4,2	–	–	
Усього	Ім	145	100	145	100	–	–	
	Ів	165	100	165	100	–	–	

по 2 т. 2 рази на день 20 днів), антиоксиданти (вітаміни Е, С або полівітаміни – дуовіт у стандартних дозах). Для покращення мікроциркуляції, у тому числі венозного відтоку, призначали судинорозширювальні засоби за стандартними схемами (венорутон та ін.). За показанням призначався препарат судинорозширювальної і антитромботичної дії Курантил по 25 мг 2 рази на день протягом 20 днів. Вживалися фітопрепарати з метою сечогінного, спазмолітичного, знеболювального, протимікробного ефекту та як засіб нормалізації рН сечі. Частіше використовували відвари полпи, мучниці, польового хвоща, кукурудзяних рильців, насіння кропу, бруньок берези, листу кропиви, споришу, калини, журавлини тощо.

Терапія хворим з патологією синтезу сполучної тканини, яка підтверджувалася гістологічно і виявлялася розвитком стриктур і рецидивним перебігом захворювання, включала призначення пеніциліну G як багатофункціонального засобу, у тому числі антисклеротичного, по 3–5 млн ОД на 100,0 мл фізрозчину внутрішньовенно краплинно протягом 20–30 хв № 7–10 залежно від тяжкості порушень сполучнотканинного обміну. В якості протиспайкового препарату також використовувалася лонгідаза по 3000 МО (ректальні супозиторії) № 20 1 раз на 3–5 днів при легкому ступені тяжкості, а при середньому та важкому – розчин лонгідази від 10 до 15 внутрішньом'язових ін'єкцій.

Для профілактики склеротичних процесів у зоні операції використовували електрофорез із лідазою чи лонгідазою, диметилсульфоксидом.

Література

1. Хірургія. Т. 1 / за ред. Я.С. Березницького, М.П. Захараша, В.Г. Мішалова, В.О. Шідловського. – Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-VAL», 2007. – 445 с.
2. Гидронефроз : руководство / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. – М. : Гэотар-Медиа, 2011. – 208 с.
3. Макажанов М.А. Внутреннее дренирование при выполнении реконструктивно-пластических вмешательств при гидронефрозе / М.А. Макажанов // Вестник КазНМУ. – 2012. – № 1. – С. 21–24.
4. Минин А.Е. Лечение гидронефроза – от нефрэктомии до NOTES технологий / А.Е. Минин, И.М. Каганцов, И.А. Турабов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 2. – С. 128–136.
5. Сизонов В.В. Результаты использования расчленяющей лоскутной пиелопластики у детей / В.В. Сизонов, М.И. Коган // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 92, № 2. – С. 271–276.
6. Урология / под ред. С.Х. Аль-Шухри, В.Н. Ткачука. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 480 с.
7. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. – М. : Физматлит, 2006. – 816 с.

У ході дослідження встановлено, що використання розробленого комплексу медичної реабілітації дало можливість досягти доброго результату у 98 (72,6 %) пацієнтів групи А, задовільного – у 27 (20,0) %, незадовільного – у 10 (7,4 %), а у хворих групи Б, де використовувалися лише антибіотики та протимікробні засоби, відповідно лише у 54 (39,4 %), 63 (46,0 %) і 20 (14,6 %).

Аналіз цих даних за допомогою критерію χ^2 показав, що між групами хворих і результатами реабілітації існує значущий зв'язок ($\chi^2=31,39$, $p<0,0001$).

Таким чином, розроблений комплекс медичної реабілітації хворих є ефективним і може бути рекомендований у практичну охорону здоров'я.

Висновки

1. Післяопераційний період у хворих на гідронефротичну трансформацію, які отримали малоінвазивне втручання, характеризується достовірно кращими показниками перебігу порівняно з хворими, яким проводилися традиційні відкриті операції.

2. Хворі, яким було проведено малоінвазивні втручання, у достовірно меншій кількості потребували переведення на більш легкі умови праці (3,4 %) або зміну професії (2,1 %) відносно пацієнтів, яким проводили відкриті оперативні втручання (відповідно 13,3 і 6,1 %).

3. Використання розробленого комплексу медичної реабілітації дало можливість досягти позитивного результату у 92,6 % пацієнтів, що вище, ніж у пацієнтів, які використовували лише традиційні реабілітаційні заходи (85,4 %).

В.И. Савенков

ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ ГИДРОНЕФРОЗОМ

В ходе исследования у 310 больных гидронефрозом, которым были проведены различные типы оперативных доступов, выяснены особенности течения послеоперационного периода. Определены достоверно лучшие показатели у пациентов, которым применено лапароскопическое вмешательство. Предложен комплекс мероприятий медицинской реабилитации, позволяющий достичь положительного результата у 92,6 % пациентов.

Ключевые слова: гидронефротическая трансформация, лапароскопия, реабилитационные мероприятия, послеоперационный период.

V.I. Savenkov

POSTOPERATIVE PERIOD FEATURES OF PATIENTS WITH HYDRONEPHROSIS

In the examination of 310 patients with hydronephrosis, who underwent different types of surgical approaches were analyzed features of the postoperative period. Were determined significantly better characteristics of the patients who received laparoscopic surgery. Was suggested the complex of medical rehabilitation actions that allow to achieve positive results of 92.6% of patients.

Key words: hydronephrotic transformation, laparoscopy, rehabilitation, postoperative period.

Поступила 03.04.14

ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 616.717/718.45-001.5:616.71-001.5-089.881

О.А. Кіна, В.О. Литовченко, М.Ю. Карпинський
Харківський національний медичний університет

**ВИБІР ФІКСАТОРА ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК
ПЕРЕДПЛІЧЧЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ
З ПОЄДНАНОЮ ТОРАКАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ**

У статті за допомогою біомеханічного моделювання обґрунтовано доцільність застосування апаратів зовнішньої фіксації при діафізарних переломах кісток передпліччя на фоні торакальних пошкоджень.

Ключові слова: біомеханічне моделювання, пластина, апарат зовнішньої фіксації, торакальні порушення.

На початку ХХІ ст. суспільство зіткнулося з постійним зростанням дорожньо-транспортного травматизму. За даними ВООЗ, дорожньо-транспортні пригоди стають причиною загибелі щонайменше 280 тис. чоловік щорічно. Це служить підґрунтям до створення відділень множинної та поєднаної травм в багатопрофільних лікувальних закладах нашої країни, що дало змогу об'єднати фахівців в галузі хірургії ушкоджень, які удосконалюють лікувальну тактику ведення постраждалих із політравмою.

В сучасній літературі розподіл таких постраждалих по клінічних групах з провідним ушкодженням наступний: з черепно-мозковою травмою, з травмою грудної клітки, черевної порожнини, опорно-рухового апарату, травми з двома та більше домінуючими ушкодженнями, травма без провідного ушкодження. Розподіл постраждалих з політравмою неможливо провести без використання бальної оцінки отриманої травми. Зрозуміло, що перелом кісток передпліччя або перелом одного ребра можна вести, як ізольовану травму. Наприкінці ХХ ст. аналіз лікувальної тактики постраждалих з політравмою показав відсутність зниження летальності таких хворих, що у свою чергу привело до розробки системи «damage control» взагалі та «damage control orthopedics», зокрема, та у вітчизняній медичній літературі описується як синдром взаємного обтяжування ушкоджень. Окремим про-

явом його є поєднання травми грудної клітки з переломами кісток передпліччя [1, 2].

Провідними ушкодженнями грудної клітки є гемоторакс (одно- або двобічний), напружений пневмоторакс (одно- або двобічний), флотувальна грудна клітка. В усіх випадках мають місце переломи ребер, також одно- та двобічні, кровотеча з міжреберних судин. Може спостерігатися розрив купола діафрагми, гемогампонада, розрив стравоходу. Тому головним патофізіологічним процесом є розвиток гострої дихальної недостатності. Гіпоксія з виключенням функції оксигенації крові, порушення кровообігу та механіки акту дихання призводять до виникнення респіраторного дистрес-синдрому дорослих з термінальним набряком легень [3–5].

Окрім цього, переломи кісток передпліччя призводять до збільшення ризику вторинних ушкоджень м'яких тканин, додаткової кровотечі, некрозів, травмування нервових стовбурів, посилення аферентної больової імпульсації, особливо при консервативному веденні хворих [6, 7].

Лікування поєднаних переломів ґрунтується на мінімізації обсягу оперативного втручання в бік кінцевої стабілізації кісткових відламків до часу стабілізації життєвих функцій організму, що відповідає концепції запрограмованого багатоетапного послідовного хірургічного лікування «damage control».

© О.А. Кіна, В.О. Литовченко, М.Ю. Карпинський, 2014

Не викликає сумніву, що переломи кісток передпліччя в цьому випадку потрібно стабілізувати в якомога ранні строки, тому що виникаюча гіподинамія посилює гіпоксію та ендотоксикоз, чим погіршує стан постраждалого, і вибір шляхів ведення таких хворих взагалі та вироблення алгоритму з обґрунтуванням вибору методу остеосинтезу, зокрема, є нагальним і актуальним.

Матеріал і методи. Для вивчення пружно-деформівного стану в системі «фіксатор – кістка» в Інституті патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України проведено біомеханічне дослідження з розробкою моделі кісток передпліччя, що містила ліктьову і променево кістки, які були пов'язані між собою за допомогою міжкісткової мембрани. В діяфізі променевої кістки моделювали зону перелому, бо саме ця локалізація зустрічалася найчастіше. Модель остеосинтезу передпліччя вивчали під впливом як осьового стискального навантаження, так і навантаження на кручення. Величину навантаження обрали 700 Н. Загальна величина навантаження на дистальній частині моделі дорівнювала загальній величині навантаження на проксимальній частині. Моделювали остеосинтез з використанням надкісткової пластини, інтрамедулярного стрижня, апаратом зовнішньої фіксації.

Модуль пружності тканин (Е, МПа) для кортикальної тканини, губчастої кістки, хрящової тканини, тканини зв'язок, титану ВТ-16 становить $-2,0 \cdot 10^4$; 200; 900; 150; $1,1 \cdot 10^5$ МПа відповідно. Коефіцієнт Пуассона (ν) – 0,29; 0,30; 0,34; 0,45; 0,2 відповідно.

Інтрамедулярний остеосинтез моделювали стрижнем діам. 3 мм, довжиною 300 мм, матеріал – титан ВТ-16. Надкістковий остеосинтез моделювали за допомогою титанової пластини товщиною 2 мм, шириною 14 мм та довжиною 80 мм з чотирма фіксуєчими гвинтами. Апарат зовнішньої фіксації моделювали у вигляді титанової пластини з чотирма півкільцями. В якості фіксуєчих елементів використовували стрижні діам. 4 мм, які розташовували під кутом 90° відносно один одного, довжиною 45–55 мм.

Результати. Отримані дані були проаналізовані по максимальному напруженню в фіксуєчому пристрої, гвинтах, кістковій тканині, величині максимальних переміщень

уламків у ділянці формування кісткової мозолі. В результаті проведеного дослідження отримано картину розподілу напружень в системі імплантат-кістка під впливом двох видів навантаження (осьове стискальне та кручення).

Як показали результати дослідження пружно-деформівного стану моделі остеосинтезу діяфізарного перелому променевої кістки за допомогою інтрамедулярного стрижня під впливом осьового стискального навантаження, то він приймає на себе основне навантаження. Максимальна величина напружень в стрижні дорівнює 4,5 МПа. Це дозволяє розвантажити кісткову тканину в зоні перелому. Величина напружень в цій ділянці моделі не перевищує 0,1 МПа. Пікові значення напружень кісткової тканини виникають поза межами розташування інтрамедулярного стрижня.

Наступним етапом дослідження було моделювання остеосинтезу променевої кістки надкістковою пластиною. Визначено, що осьове навантаження моделі викликає максимальні напруження в надкісткової пластині в зоні зовнішніх фіксуєчих гвинтів, які сягають величини 9,9 МПа. В зоні перелому надкісткової пластини дозволяє зняти напруження в ділянці між внутрішніми фіксуєчими гвинтами. В цій ділянці величина напружень не перевищує 0,03 МПа, проте зона максимальних напружень розташована на проксимальному кінці кістки. Величина напружень в цій ділянці сягає 261,6 МПа. Декілька менші напруження в надкісткової пластині. Зона перелому залишається практично без навантаження. Величина напружень у діяфізі також не перевищує 0,1 МПа.

Наступний етап дослідження довів, що остеосинтез променевої кістки апаратом зовнішньої фіксації має певні відмінності від попередніх способів фіксації. При осьовому стискальному навантаженні моделі остеосинтезу апарат приймає на себе практично все навантаження. Максимальні напруження сягають значення 17,8 МПа в опорній пластині апарата, а навколо зовнішніх фіксуєчих стрижнів досягають 0,3 МПа. В зоні перелому напруження не перевищують 0,05 МПа.

При навантаженні моделі остеосинтезу променевої кістки на кручення напруження в системі імплантат-кістка розподіляються інакше. При моделюванні з використанням інтрамедулярного стрижня на кручення наванта-

ження призводить до виникнення максимальних напружень величиною до 244,8 МПа на кінцях променевої кістки. Інтрамедулярний стрижень і в цьому випадку дозволяє розвантажити кісткову тканину в зоні перелому (максимальна величина 0,5 МПа).

При навантаженні на кручення елементи конструкції апарата зовнішньої фіксації приймають на себе основну частку навантажень. Напруження сягають максимуму (614,5 МПа) на зовнішніх елементах конструкції. Кісткова тканина також сприймає навантаження, що становить в проксимальному кінці променевої кістки 224,8 МПа. В зоні перелому величина напружень складає приблизно 1,2 МПа.

При осьовому стискальному навантаженні максимальне переміщення уламків спостерігається при остеосинтезі перелому інтрамедулярним стрижнем і складає 1 мм. Зміщення уламків при остеосинтезі надкістковою пластиною і апаратом зовнішньої фіксації практично однакові і складають 0,6 та 0,5 мм відповідно.

Під впливом навантаження моделей остеосинтезу променевої кістки на кручення кісткові уламки ведуть себе інакше, ніж під дією осьового навантаження. Найменше зміщення фрагментів спостерігається при остеосинтезі апаратом зовнішньої фіксації і складає 1,4 мм. Найгірший результат при викори-

станні надкісткової пластини – 2,9 мм. При застосуванні інтрамедулярного стрижня спостерігали зміщення уламків на 2,3 мм.

Висновки

1. Остеосинтез усіх видів непогано тримає осьове навантаження з точки зору розвантаження кістки в зоні перелому. З точки зору величини переміщення уламків кращий результат спостерігали на моделі остеосинтезу апаратом зовнішньої фіксації.

2. У разі навантаження моделей на кручення найменша величина напружень в зоні перелому визначається при остеосинтезі надкістковою пластиною, найгірший – апаратом зовнішньої фіксації. Дослідження величини переміщення уламків показало, що кращий результат дає остеосинтез апаратом зовнішньої фіксації, надкісткова пластина, навпаки, допускає найбільші зміщення.

3. Апарат зовнішньої фіксації є конструкцією вибору фіксації перелому кісток передпліччя у постраждалих з гострою торакальною травмою.

Перспективність дослідження. Подальше вивчення цієї задачі дасть можливість виробити алгоритм ведення хворих з переломами кісток передпліччя у поєднанні з торакальною травмою та дозволить оптимізувати надання допомоги таким хворим.

Література

1. Гайко Г.В. Аналіз стану травматолого-ортопедичної допомоги населенню України в 2003–2004 роках / Г.В. Гайко, А.В. Калашніков, В.П. Полішко. – К. : Вид. дім Д. Бурого, 2005. – 134 с.
2. Гиршин С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии / С.Г. Гиршин. – М. : Изд. дом Азбука, 2004. – 544 с.
3. Krivenko S.N. Algorithm of operative treatment of the patients with a polytrauma / S.N. Krivenko, A.K. Rushay // 6th Eur. Trauma Congress : Abstract book. – Praga, 2004. – P. 026.
4. Актуальні організаційні і клінічні питання удосконалення надання травматологічної допомоги потерпілим із важкими множинними і поєднаними ушкодженнями / В.Г. Клімовицький, В.М. Пастернак, М.М. Шпаченко [та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. праць Української військово-медичної академії. – К., 2006. – Вип. 17. – С. 136–146.
5. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы / В.А. Соколов. – М. : Гэотар, 2006. – 510 с.
6. Аналіз факторів, що впливають на вибір методик остеосинтезу при лікуванні діафізарних переломів довгих кісток кінцівок / Г.В. Гайко, А.В. Калашніков, В.А. Боер [та ін.] // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2008. – № 2. – С. 68–73.
7. Ilizarov method treatment of radial club hand, and radial deficiencies / Z. Bitrakovski, D. Zjuzjukin, S. Bozinovski [et al.] // A.S.A.M.I., 2004 : Abstract book. – Istanbul, 2004. – P. 244.
8. Березовский В.А. Биофизические характеристики тканей человека: Справочник / В.А. Березовский, Н.Н. Колотилов. – К. : Наук. думка, 1990. – 224 с.

О.А. Кипа, В.А. Литовченко, М. Ю. Карпинский

**ВЫБОР ФИКСАТОРА ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗА ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ
У ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННОЙ ТОРАКАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ**

В работе с помощью биомеханического моделирования обоснована целесообразность применения аппаратов внешней фиксации при диафизарных переломах костей предплечья на фоне торакальных повреждений.

Ключевые слова: биомеханическое моделирование, пластина, аппарат внешней фиксации, торакальные повреждения.

О.А. Kipa, V.O. Litovchenko, M.Yu.Karpynskiy

**CHOOSING A LOCK FOR OSTEOSYNTHESIS OF FRACTURES OF THE FOREARM BONES ON IN INJURED
COMBINED WITH THORACIC TRAUMA**

Authors using biomechanical modelling expediency of application of external fixation devices with diaphyseal fractures of the forearm bones on a background of thoracic injuries.

Key words: biomechanical modelling, plate, external fixation device, thoracic trauma.

Поступила 10.04.14

УДК 616.717-007.55-089.843-89.22-009.7

*Д.Є. Петренко, М.М. Доляницький**

*ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка
НАМН України», м. Харків*

**Національна дитяча клінічна спеціалізована лікарня «Охматдит», м. Київ*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ІНТЕНСИВНОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПІСЛЯ ВЕНТРАЛЬНОГО ТА ЗАДНЬОГО КОРИГУВАЛЬНОГО СПОНДИЛОДЕЗУ У ХВОРИХ НА ІДІОПАТИЧНИЙ СКОЛІОЗ

Вивчали інтенсивність больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою у 36 хворих на ідіопатичний сколіоз, які були поділені на групи вентрального та заднього коригувального спондилодезу. Встановили, що хворі після вентрального спондилодезу мають меншу інтенсивність больового синдрому, ніж після заднього коригувального спондилодезу, на 25–35 %. Основними чинниками збільшення інтенсивності больового синдрому у хворих після заднього коригувального спондилодезу є більша травматичність хірургічного доступу, протяжність фіксації хребта, механізм і ступінь корекції викривлення.

Ключові слова: больовий синдром, ідіопатичний сколіоз, спондилодез, корекція хребта.

Щорічно в усьому світі операції на хребті виконують в середньому у 6 млн людей, серед яких суттєву частину займають хворі на сколіоз.

Сучасні методи хірургічного лікування сколіозу і розвиток коригувальних імплантатів сучасного покоління дозволяють ефективно лікувати сколіотичні викривлення хребта. Хірургічні втручання, метою яких є корекція сколіозу, мають високу ступінь інвазивності, і одним з негативних наслідків цього є виражений післяопераційний больовий синдром [1].

Нижчий рівень післяопераційного болю забезпечує кращий рівень якості життя хворого (зменшення психологічного стресу, підвищення мотивації до ранньої активізації та одужання), покращення функції зовнішнього дихання, зменшення стресового впливу на серцево-судинну систему, зниження кількості післяопераційних ускладнень [2]. Тому вивчення особливостей післяопераційної болі та її лікування при деформаціях хребта є актуальним [3].

Адекватне післяопераційне знеболювання хворого є невід'ємною частиною отримання позитивного результату лікування. Так, відомо, що 35 % пацієнтів зі сколіозом мають передопераційний больовий синдром, а після виконання хірургічного втручання у 11 % інтенсивність болю не змінюється, а у 15 %

хворих остаточно явища больового синдрому спостерігаються навіть через 2 роки. Перехід до хронічної болі через 5 років після лікування значно впливає на психологічний стан хворого, призводить до наркотичної залежності та порушує функціональні можливості організму [4].

Одним із завдань для хірурга є вибір методу хірургічного втручання, проведення якого було б ефективним з точки зору лікування деформації хребта та водночас мало меншу ступінь травматичності.

Покращення якості життя хворого після хірургічного втручання є важливим фактором оцінки методу корекції, який впливає на задоволеність результатами лікування як пацієнтом, так і лікарем. На сучасному етапі на відміну від заднього коригувального спондилодезу існує невелика кількість досліджень якості життя хворих після вентрального коригувального спондилодезу (ВКС) [5].

Серед науковців ведеться дискусія стосовно переваг і недоліків використання ВКС та заднього коригувального спондилодезу (ЗКС) у хворих на ідіопатичний сколіоз [6–8]. Переважна більшість досліджень стосується порівняння ступеня корекції сколіотичного викривлення, виявлення показань і протипоказань до застосування ВКС та ЗКС, а також кількості ускладнень після їх застосування.

© Д.Є. Петренко, М.М. Доляницький, 2014

Слід зазначити, що досліджень, у яких порівнювалась би інтенсивність післяопераційного больового синдрому у пацієнтів після застосування названих хірургічних методів, практично немає. Саме цей факт робить нашу роботу актуальною. Ціллю дослідження було провести порівняльний аналіз інтенсивності больового синдрому після ВКС та ЗКС у хворих на ідіопатичний сколіоз.

Матеріал і методи. Дослідження проведено в Інституті патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка. Було відібрано 36 пацієнтів, прооперованих з приводу ідіопатичного сколіозу. Серед них 33 лікувалися у відділенні дитячої ортопедії та патології хребта в інституті, а 3 – на базі відділення дитячої ортопедії та травматології Національної дитячої клінічної спеціалізованої лікарні «Охматдит»*. Хворі були розподілені на дві групи по 18 осіб у кожній. В 1-й групі корекція викривлення здійснювалася за допомогою ВКС, у 2-й – ЗКС. Критеріями включення до груп, що досліджувалися, були наявність ідіопатичного сколіозу типу Lenke 1A та 5C, вік більш 12 років, виконання короткосегментарного ВКС або селективного ЗКС, відсутність передопераційного больового синдрому та застосування анальгетиків. Середній вік по групах складав 17,1 (12–25) та 15,8 (12–27) років. Показник кута Cobb основного викривлення до хірургічного втручання складав $(49 \pm 7,9)^\circ$ в 1-й групі та $(53 \pm 8,7)^\circ$ – в 2-й. Середній показник корекції сколіозу в групі ВКС був 61 %, в групі ЗКС – 78 %.

В післяопераційному періоді всім хворим застосовували епідуральне знеболювання 0,2 % ропівакаїну гідрохлориду протягом 3–4 діб після хірургічного втручання. За дві доби до передбачуваного видалення катетера хворим вводили ненаркотичні анальгетики, які застосовували протягом 7 діб.

Інтенсивність больового синдрому у хворих після коригувального спондилодезу оціню-

вали на 3-тю, 5-ту та 7-му добу після хірургічного лікування за допомогою візуальної аналогової шкали – ВАШ (рис. 1), що являє собою 10-сантиметрову лінію, початок якої означає відсутність болю, а кінець – «невтерпний» біль. Пацієнтам пропонували позначити крапкою рівень своїх больових відчуттів, після чого виміряли відстань від нульової відмітки. Кожен сантиметр відповідає одному балу.

Отримані результати статистично обробили з використанням критерію Манна–Уїтні.

Результати. В 1-й групі хворих (ВКС) на 3-тю добу після хірургічного втручання інтенсивність больового синдрому за ВАШ складала 3 бали. Через 5 діб після хірургічного втручання цей показник складав 2 бали, а через 7 – 1 бал. В 2-й групі хворих після ЗКС на 3-тю добу цей показник ВАШ складав 4 бали, через 5 діб він зменшився до 3 балів, на 7-му добу дорівнював 1 бал.

На рис. 2 представлені діаграми інтенсивності визначення больового синдрому за ВАШ. З цих діаграм можна побачити, що на всіх етапах спостережень виконання вентрального спондилодезу супроводжувалося меншою інтенсивністю больового синдрому. Так, на 3-тю післяопераційну добу різниця між показниками складала у відносних значеннях 25 %, на 5-ту – приблизно 34 %, на 7-му добу після хірургічного втручання різниці в значеннях виявлено не було.

Визначення статистичної різниці між медіанами показників ВАШ по групах показало, що на 3-тю та 5-ту післяопераційну добу різниця між ними була статистично значуща, а на 7-му добу статистично достовірної різниці визначено не було (таблиця).

Встановлено, що на 3-тю та 5-ту добу після хірургічного втручання хворі, яким виконано ВКС, мали менш виражений післяопераційний біль. При наявності однакової тактики знеболювання цей факт можна пояснити тим, що застосування ЗКС передбачає виконання більш

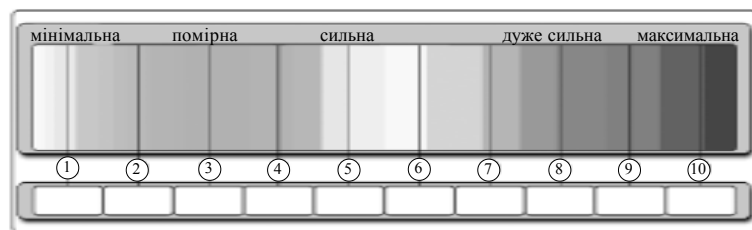


Рис. 1. Візуальна аналогова шкала

* За консультативною участю канд. мед. наук Д.Є. Петренка.

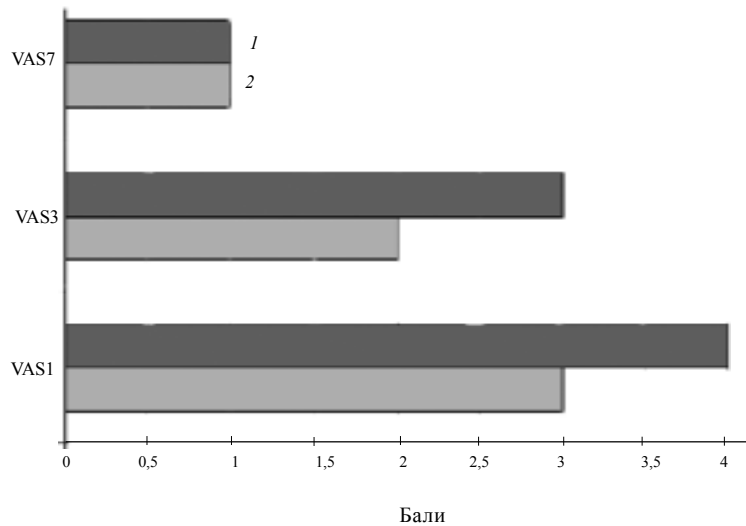


Рис. 2. Діаграми інтенсивності больового синдрому за ВАШ у хворих після ВКС (1) та ЗКС (2)

Результати порівняння показників ВАШ хворих 1-ї та 2-ї груп з використанням критерію Манна–Уїтні

Термін визначення ВАШ, доба	p (Манна–Уїтні)
3-тя	0,000841004202221448
5-та	0,00002864201392734
7-ма	0,347558036741169

травматичного хірургічного доступу, більшу протяжність зони спондилодезу та проведення в зоні декортикації задніх елементів хребта. Також важливу роль у розвитку болю відіграє механізм корекції хребта. Якщо методика виконання корекції під час ВКС складається з компресії з опуклого боку викривлення, то ЗКС передбачає здійснення деротаційного маневру, який забезпечує більшу ступінь корекції викривлення, але є більш травматичним.

Література

1. Factors influencing patient satisfaction and well-being in idiopathic scoliosis / J. Bago, J.M. Climent, A. Ey [et al.] // *Eur Spine J.* – 2002. – Vol. 11, № 1. – P. 13–14.
2. *Кобеляцкий Ю.Ю.* НПВП в послеоперационном обезболивании: эффективность и безопасность с позиции доказательной медицины / Ю.Ю. Кобеляцкий // *Здоровье Украины.* – 2010. – № 3. – С. 26–27.
3. Comparison of surgical treatment in single thoracolumbar-lumbar adolescent idiopathic scoliosis: anterior versus posterior surgery / S. Zhan, Y. Chang, S. Zeng [et al.] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 419–422.
4. Anterior dual rod versus posterior pedicle fixation surgery for the surgical treatment in lenke 5C adolescent idiopathic scoliosis: A Multicenter, Matched Case Analysis of 42 Patients Spine Deformity / M.J. Geck, A. Rinella, D. Hawthorne [et al.] // *Spine.* – 2013. – Vol. 1. – P. 217–222.
5. Comparison of anterior and posterior instrumentation for restoring and retaining sagittal balance in patients with idiopathic adolescent scoliosis / F. Tao, M. Li, Z. Wang [et al.] // *J. Spinal Disord Tech.* – 2012. – Aug. – 25 (6). – P. 303–308.

6. Long-term outcomes of anterior spinal fusion for treating thoracic adolescent idiopathic scoliosis curves: average 15-year follow-up analysis / H. Sudo, M. Ito, K. Kaneda [et al.] // *Spine*. – 2013. – Vol. 38, № 10. – P. 819–826.

7. A comparative study in the post-operative spine surgeries: Epidural ropivacaine with dexmedetomidine and ropivacaine with clonidine for post-operative analgesia / B. Saravana, A. Verma, A. Agarwal [et al.] // *Indian J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 371–376.

8. Pain prevalence and trajectories following pediatric spinal fusion surgery / C. Sieberg, L. Simons, M. Edelstein [et al.] // *J. Pain*. – 2013. – Vol. 14, № 12. – P. 1694–1702.

Д.Е. Петренко, Н.М. Доляницький

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ВЕНТРАЛЬНОГО И ЗАДНЕГО КОРРИГИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОДЕЗА У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ

Изучали интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале у 36 больных идиопатическим сколиозом, которые были разделены на группы вентрального и заднего корригирующего спондилодеза. Установлено, что больные после вентрального спондилодеза имеют меньшую интенсивность болевого синдрома, чем после заднего корригирующего спондилодеза, на 25–35 %. Установлено также, что основными факторами увеличения интенсивности болевого синдрома у больных после заднего корригирующего спондилодеза является большая травматичность хирургического доступа, протяженность фиксации позвоночника, механизм и степень коррекции искривления.

Ключевые слова: болевой синдром, идиопатический сколиоз, спондилодез, коррекция хребта.

D.E. Petrenko, M.M. Dolyanickiy

COMPARISON OF PAIN SYNDROME INTENSITY AFTER ANTERIOR AND POSTERIOR SPINAL FUSION IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS

It was studied study intensity on a visual analog scale in 36 patients with idiopathic scoliosis who were divided into groups of ventral and posterior corrective fusion. The study found that patients after anterior fusion have a lower pain intensity than the posterior fusion by 25–35 %. Found that the main factors for the increase in pain intensity in patients after posterior corrective fusion is most traumatic surgical approach, extent of fixation of the spine, the mechanism and the degree of curvature correction.

Key words: pain, idiopathic scoliosis, fusion, correction of the spine.

Поступила 27.06.14

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17-008.1+616.313-002.258+616.995.132.+161.993.1:576.893.161.22

*Н.Н. Савельева**Харьковский национальный медицинский университет***НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ, ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЯЗЫКА И ПАРАЗИТАРНОЙ ИНВАЗИЕЙ**

Изучена распространенность заболеваний языка у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) I–II ст. тяжести на фоне паразитарных инвазий (энтеробиоз, токсокароз, лямблиоз). Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости десквамативного глоссита и глоссодинии у этой категории больных. Показано, что паразитозы являются фактором риска развития не только хронического генерализованного пародонтита, но и заболеваний языка. Раскрыты некоторые стороны взаимосвязи и взаимовлияний ХГП, заболеваний языка и паразитозов. Имеются сведения, подтверждающие роль ХГП в развитии заболеваний языка – десквамативного глоссита и глоссодинии. Также установлено, что наличие заболеваний языка изменяет характер течения ХГП, утяжеляя его.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, десквамативный глоссит, глоссодиния, паразитарные инвазии, энтеробиоз, токсокароз, лямблиоз.

Без системного подхода к организму и на этапе диагностического поиска, и при выборе метода лечения невозможно создание целостного клинического образа больного, в котором получают отображение глубинные индивидуальные патогенетические механизмы патологического процесса.

Именно интегральный подход к определению состояния организма больного, при котором он рассматривается как целостная живая система, позволил врачам-стоматологам установить причину малоуспешного (а иногда и безуспешного) лечения заболеваний пародонта по общепринятой традиционной схеме у определенной категории больных, увидев ее в негативном свете.

Паразитарные заболевания и в XXI в. остаются одними из самых частых видов патологии и представляют собой медико-социальную проблему. Так, по данным ВОЗ, из 50 млн человек, которые умирают ежегодно в мире, более чем у 16 млн причиной смерти являются инфекционные и паразитарные заболевания [1]. С.А. Крамарев указывает, что ежегодный показатель гельминтизации в Украине составляет более тысячи случаев на 100 тыс.

населения [2]. В отдельных ее областях (Полтавской, Сумской, Черниговской) население поражено гельминтами более чем на 60 % [3].

Важность проблемы гельминтов и их взаимоотношений с организмом хозяина определяется не только необходимостью дальнейшего снижения заболеваемости гельминтозами, но и тем, что они могут ухудшать состояние здоровья людей, отягощают течение других патологических процессов непаразитарной природы [4]. Известно, что при паразитарных заболеваниях формируется вторичный иммунодефицит [5], имеющий большое значение как для всего организма в целом, так и, в частности, для состояния пародонта, слизистой оболочки полости рта (СОПР).

В ходе проведенных исследований, подтвердивших распространенность у паразитарных больных ХГП I–II ст. тяжести, прослеживалась выраженная тенденция к сочетанности данного заболевания и заболеваний языка, что и определило необходимость более тщательного изучения последнего.

Язык – это мышечный орган, участвующий в жевании, сосании, глотании, артикуляции, определении вкуса и речеобразовании.

© Н.Н. Савельева, 2014

Созданная Р.С. Матвеевым [6] экспериментальная модель макроглоссии, убедительно доказавшая не только остеолингвальные (применительно к лицевому скелету), но и кардилингвальные связи, влияние на эндокринную и другие системы человека, еще раз указывает на исключительную роль языка в человеческом организме. Язык – важный ключ врачебной науки: его внешний вид способствует постановке и уточнению диагноза многих патологических состояний органов и систем организма. Активно развивающаяся лингводиagnostика рассматривает рельеф слизистой оболочки языка как значимый диагностический тест, отражающий соматическую патологию с ранних функциональных фаз заболевания, что позволяет врачу-стоматологу иметь информацию о состоянии организма раньше, чем другим специалистам [7].

Как известно, различные проявления со стороны языка возможны при патологии не только органов брюшной полости, но и нервной, сердечно-сосудистой, кровяной, эндокринной систем, при патологии обмена веществ и соединительной ткани, нарушениях витаминного баланса [8].

Наиболее постоянным симптомом паразитарного заболевания – лямблиоза у детей является стойкая обложенность языка [9]. Поэтому одним из главных показателей выздоровления при лямблиозе авторы [10] считают внешний вид языка, а именно его очищение.

Однако информативен не только внешний вид языка – изменение рельефа, цвета, размеров, появление налета, трещин и т.д. По соскобу с языка и нахождению в нем цист лямблий с недавнего времени появилась возможность в кратчайшие сроки проводить диагностику лямблиоза [11].

Изучение литературных источников, касающихся состояния полости рта при паразитозах, показало, что язык не остается безучастным к присутствию в организме гельминтов. Свидетельство этому мы находим в работах врачей различных профилей, в том числе и стоматологов. Об изменении в окраске дорсальной поверхности языка, трещинах, язвах на нем при паразитозах в своих работах пишут многие авторы [12–17]. О болях в языке у инвазированных отмечается в работах [18–20], о треморе языка – [21, 22], о налете на языке – [23–28].

В связи с тем, что объектом нашего исследования являлись паразитарные больные, отягощенные ХГП, особый интерес представлял вопрос взаимосвязи между заболеванием пародонта и СОПР, а именно языка при паразитозах. Поэтому целью данного исследования явилось изучение распространенности заболеваний языка у больных ХГП I–II ст. тяжести на фоне паразитозов, а также анализ взаимосвязи между данными заболеваниями.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 540 больных паразитозами (энтеробиоз, токсокароз, лямблиоз) в возрасте от 20 до 40 лет с подтвержденным диагнозом ХГП I–II ст. тяжести – основная группа, состоящая из трех подгрупп по 180 пациентов в каждой – с энтеробиозом, с токсокарозом и лямблиозом. Группу сравнения составили 90 пациентов с ХГП I–II ст. тяжести без паразитарной инвазии.

Диагностика заболеваний пародонта и СОПР проводилась в соответствии с общепринятыми клиническими и параклиническими методами обследования. Для установления диагноза использовали классификацию заболеваний пародонта и СОПР Н.Ф. Данилевского [20]. Психологическое тестирование осуществляли с применением опросника ММРІ и опросника самооценки психических состояний [29].

Результаты и их обсуждение. Клинический осмотр больных ХГП I–II ст. тяжести, инвазированных энтеробиозом, лямблиозом, токсокарозом, показал наличие изменений во внешнем виде языка: эрозии, трещины, язвы, участки поражения, меняющие формы и место расположения, отпечатки зубов на боковой поверхности языка, складчатость, налет (различной окраски и плотности). При опросе было установлено, что у больных имеются жалобы в отношении болевых и неестественных ощущений в языке, жжение, фибриллярные подергивания, ползание мурашек, ощущение волоса, покалывание, онемение, появление зуда в языке, сухости во рту, парестезии, нарушение саливации. Наиболее характерной жалобой было ощущение жжения в языке, зачастую переходящее на всю СОПР.

Исследования показали, что у 46 % (251 чел.) пациентов, отягощенных ХГП на фоне паразитарных болезней, отмечались заболевания

языка: десквамативный глоссит, ромбовидный глоссит, складчатый язык, глоссодиния, тогда как у лиц без паразитозов эти заболевания составили 41 % (23 чел.). Наибольшее распространение у больных ХГП с паразито-зами получили десквамативный глоссит – 125 чел. (23 %) и глоссодиния – 74 (14 %). При этом у больных ХГП с энтеробиозом десквамативный глоссит составил 23 % (42 чел.); с токсокарозом – 36 % (20 чел.) и с лямблиозом – 20 % (47).

Таким образом, наибольшее распространение эта патология получила у больных ХГП с лямблиозом, а наименьшее количество больных десквамативным глосситом наблюдалось в группе сравнения – 18 % (16 чел.), табл. 1.

Таблица 1. Заболевания языка при паразитарных инвазиях (энтеробиоз, токсокароз, лямблиоз), абс. ч. (%)

Заболевания языка	Энтеробиоз (n=180)	Токсокароз (n=180)	Лямблиоз (n=180)	Итого (n=540)	Группа сравнения (n=90)
Десквамативный глоссит	42 (23)	36 (20)	47 (26)	125 (23)	16 (18)
Ромбовидный глоссит	6 (3)	4 (2)	8 (4)	18 (3)	4 (2)
Складчатый язык	11 (6)	7 (4)	16 (9)	34 (6)	7 (4)
Глоссодиния	25 (14)	20 (11)	29 (16)	74 (14)	14 (8)
Итого	84 (47)	67 (37)	100 (56)	251 (46)	41 (23)

Клинические проявления десквамативного глоссита, описанные в различных публикациях, идентичны, но отличаются трактовкой в терминологии. Патологию языка авторы этих публикаций описывают как эритему мигрирующую, географический язык, эксфолиативный глоссит, мигрирующий глоссит и пр. Причинные факторы этого заболевания на сегодняшний день не установлены. Десквамативные изменения описаны при патологии ЖКТ [30–32], нервной [33, 34], эндокринной [35] систем, болезнях крови и кроветворной системы [36–38]. Н.Ф. Данилевский [20] отмечает, что в возникновении десквамативного глоссита немалую роль отводят глистной инвазии. Г.В. Банченко [39] пишет, что «географический язык», при котором наблюдаются неравномерное слущивание и регенерация эпителия, появляется при нарушениях ЖКТ, глистных инвазиях, токсемиях беременности, диатезах. Л.А. Цветкова-Аксамит с соавт. [40] также высказывает предположение о том, что десквамативный глоссит связан с глистной инвазией.

Достаточно высокие показатели частоты распространения десквамативного глоссита, выявленные в ходе исследований, высокий процент его излечения после антипаразитарной терапии (63 %), а также отсутствие в течение 6 месяцев рецидивов заболевания у 78 % паразитарных больных позволяют говорить о безусловной связи между заболеванием языка и паразитами.

Было отмечено, что у некоторой части больных с десквамативным глосситом течение ХГП имело непрерывно рецидивирующий характер. В результате проведенных исследований удалось установить, что именно при кандидозной форме десквамативного глоссита значительно усложнялось лечение ХГП по традиционной схеме.

Следует заметить, что при определении клинических форм десквамативного глоссита мы отталкивались от результатов исследования Т.Н. Модиной с соавт. [30], хотя выделенные ею аллергическая и дисбиотическая формы заболевания не требовали в нашей работе вычленения их в отдельные самостоятельные единицы. Объяснялось это тем, что у всех исследуемых больных были диагностированы дисбиотические нарушения в полости рта и все пациенты имели аллерген в виде «гельминтов, их частей, продуктов их жизнедеятельности» [41]. Поэтому наиболее характерными формами десквамативного глоссита в наших исследованиях оказались две формы: кандидозная (характеризующаяся либо обильным налетом, легко снимающимся, белого цвета, либо трудно снимающимся, серого цвета) и неврогенная (характеризующаяся высокой скоростью миграции десквамированных участков).

Установленная связь между кандидозной формой десквамативного глоссита и утяжелением характера течения ХГП объясняется, по

нашему мнению, скорее всего агрессивностью грибковой инфекции, получающей в полости рта максимальное распространение на дорсальной поверхности языка [42]. Развитие грибов *Candida albicans* при снижении иммунологической резистентности, в данном случае обусловленной паразитарным заболеванием, «способствует развитию резистентности к общепринятым средствам местного лечения, что приводит к усилению и сохранению воспалительного процесса в полости рта» [43].

В то же время следует считаться и с тем, что «пародонтальный очаг» хронической инфекции, формирующийся при воспалительно-деструктивных поражениях комплекса пародонтальных тканей, способен изменить общую иммунологическую резистентность организма и создать «благоприятный» фон для инициации системных иммунных нарушений, в том числе и патологических изменений в СОПР [44–47]. Ученые указывают на то, что хронический генерализованный пародонтит (ХГП) часто осложняет течение заболеваний СОПР [48].

Несмотря на то, что в нашем исследовании установлено, что у больных с паразитами диагноз ХГП был поставлен на фоне уже имеющего место десквамативного глоссита (об этом свидетельствует проведенный нами ретроспективный анализ амбулаторных карт), все же у нас имеются данные, подтверждающие влияние заболевания пародонта на СОПР, а именно на развитие патологических процессов в языке. Отмечается, что по мере утяжеления процессов, происходящих в тканях пародонта, наблюдается увеличение количества больных с заболеваниями языка (табл. 2).

Так, если среди больных ХГП I ст. тяжести с энтеробиозом десквамативный глоссит составил 8 % (15 чел.), то среди больных с ХГП II ст. тяжести – 15 % (27 чел.) У больных лямблиозом прогрессирование заболевания пародонта также влекло за собой увеличение количества случаев заболеваний глосситом: при ХГП I ст. тяжести 9 % (16 чел.), при ХГП II ст. тяжести 17 % (31 чел.). У больных ХГП I ст. тяжести с токсокарозом отмечалось 7 % (12 чел.) заболеваний десквама-

Таблица 2. Частота распространения заболеваний языка у пациентов с ХГП I–II ст. тяжести на фоне паразитарных заболеваний, n (%)

Заболевания языка	Энтеробиоз (n=180)		Токсокароз (n=180)		Лямблиоз (n=180)		Группа сравнения (n=90)	
Десквамативный глоссит	42 (23)	ХГП I ст. 15(8)	36 (20)	ХГП I ст. 12 (7)	47 (26)	ХГП I ст. 16 (9)	16 (18)	ХГП I ст. 5 (6)
		ХГП II ст. 27 (15)		ХГП II ст. 24 (13)		ХГП II ст. 31 (17)		ХГП II ст. 11 (12)
Ромбовидный глоссит	6 (3)	ХГП I ст. 2 (1,1)	4 (2)	ХГП I ст. 2 (1)	8 (4)	ХГП I ст. 3 (2)	4 (2)	ХГП I ст. 1 (0,5)
		ХГП II ст. 4 (2)		ХГП II ст. 2 (1)		ХГП II ст. 5 (3)		ХГП II ст. 3 (1,7)
Складчатый язык	11 (6)	ХГП I ст. 4 (2)	7 (4)	ХГП I ст. 3 (2)	16 (9)	ХГП I ст. 6 (3)	7 (4)	ХГП I ст. 3 (2)
		ХГП II ст. 7 (4)		ХГП II ст. 4 (2)		ХГП II ст. 10 (6)		ХГП II ст. 4 (2)
Глоссодиния	25 (14)	ХГП I ст. 10 (6)	20 (11)	ХГП I ст. 9 (5)	29 (16)	ХГП I ст. 12 (7)	14 (8)	ХГП I ст. 5 (3)
		ХГП II ст. 15 (8)		ХГП II ст. 11 (6)		ХГП II ст. 17 (9)		ХГП II ст. 9 (5)
Итого	84 (47)		67 (37)		100 (56)		41 (23)	

тивного глоссита, у больных ХГП II ст. тяжести их количество также увеличилось и составило 13 % (27 чел.). Следует отметить, что в группе сравнения рост заболеваемости десквамативным глосситом также был напрямую связан с утяжелением воспалительного процесса в пародонте. Так, если у больных ХГП I ст. тяжести без паразитозов заболеваемость десквамативным глосситом составила 6 % (5 чел.), то у больных ХГП II ст. тяжести этот показатель составил 12 % (11 чел.).

Однако не всегда симптом болезненности языка, который характерен в большинстве случаев для десквамативного глоссита, свидетельствует о нарушении целостности эпителия слизистой оболочки. Большие трудности связаны с лечением заболевания, сопровождающегося болью, порой нестерпимой, неприятными ощущениями в различных участках языка, а иногда и всей СОПР без видимых местных изменений. Речь идет о глоссодинии, выявленной в ходе исследования у больных с паразитозами и встречающейся в литературе под разными названиями: стомалгия, глоссалгия, глоссопиррозис, невроз языка, синдром жжения полости рта и др.

Наши исследования показали, что частота распространения глоссодинии у больных ХГП с паразитозами составила 14 % (74 чел.), при этом у больных ХГП с энтеробиозом 14 % (25 чел.), токсокарозом 11 % (20 чел.), лямблиозом 16 % (29 чел.).

Так же как и десквамативный глоссит, глоссодиния имела наибольшую встречаемость у больных ХГП с лямблиозной инвазией.

До настоящего времени вопросы этиологии, патогенеза, особенности клинических проявлений и методов лечения глоссодинии остаются недостаточно изученными. Наиболее популярной теорией возникновения данной патологии является неврогенная [49]. Однако причину возникновения данного заболевания видят в том числе и в наличии гельминтной инвазии [49, 50], которая, в свою очередь, вызывает поражение не только органов, в которых гельминты непосредственно паразитируют, но и всего организма, особенно ЦНС [51]. В литературе отмечается, что при всех гельминтозах, как правило, наблюдается астено-невротический синдром [52], который в ряде случаев выступает единственным симптомом паразитарного заболевания [53, 54].

Проведенные наблюдения показали, что для больных ХГП с паразитозами было характерно подавленное настроение, тревожность, ухудшение коммуникации с врачом. Психологическое тестирование с применением опросника ММРІ и опросника самооценки психических состояний показало, что у 72 % больных глоссодинией выявлялся либо астено-невротический, либо депрессивно-ипохондрический синдром. Ученые полагают, что сенестопатические (то есть тягостные, неопределенные, нередко мигрирующие болезненные ощущения, часто причудливого характера) ощущения типа натяжения, саднения, расширения, зуда, щекотания в слизистой оболочке щек, десен, языка либо парестетические ощущения типа онемения, покалывания, жжения, ползания мурашек нередко постепенно возникают именно на фоне астении [55, 56].

Вполне вероятно, что возникновение болевых ощущений в языке и окружающих тканях у больных с паразитозами может найти объяснение в нервных связях органов и тканей полости рта с внутренними органами, в данном случае претерпевающими патологические изменения на фоне паразитарных заболеваний. Согласно учению о висцеро-висцеральных рефлексх и висцерокортикальных изменениях можно объяснить характер нервных связей между органами, как в норме, так и при патологии. В контексте решения вопроса о роли ЦНС в процессах передачи ноцицептивной информации большое значение придается гипоталамической области и ретикулярной формации ствола мозга, куда поступают импульсы от органов и тканей. Очаги возбуждения и торможения, возникающие в них, ослабляют или усиливают рефлекторные реакции [57].

Значимым в контексте рассматриваемой темы является мнение ученых о том, что этиологическими факторами развития стомалгии наиболее часто являются стоматологические заболевания, в том числе и пародонтит [58].

О более высокой частоте заболеваний органов полости рта (гингивиты, пародонтиты, язвенные и эрозивные поражения СОПР) у лиц с синдромом жжения полости рта (СЖПР), чем в группе контроля, сообщают P.L. Maresky, P. van der Bijl [59]. Высокая частота распространения патологии пародонта у боль-

ных стомалгией отмечается и в исследованиях других авторов [60].

Проведенные нами исследования показали, что, судя по продолжительности заболевания (глоссодинии – от 2 до 7 лет), превышающей длительность заболевания пародонта, вряд ли можно говорить о том, что у паразитарных больных ХГП является пусковым механизмом в развитии данной патологии. Однако очевидной и клинически подтвержденной является зависимость числа больных глоссодинией (так же, как и в случае с десквамативным глосситом) от степени тяжести ХГП, так как при прогрессировании заболевания пародонта увеличивается количество больных данным заболеванием языка. Так, у больных ХГП I ст. тяжести с энтеробиозом глоссодиния отмечалась у 10 чел. (6 %), а у больных ХГП II ст. тяжести – уже у 15 чел. (8 %). Такая же тенденция просматривалась у больных ХГП с токсокарозом и лямблиозом. Так, среди больных ХГП I ст. тяжести с токсокарозом глоссодиния была зарегистрирована у 9 чел. (5 %), среди больных ХГП II ст. тяжести – у 11 чел. (6 %); у пациентов с лямблиозом при ХГП I ст. тяжести заболевание отмечалось у 12 чел. (7 %), при ХГП II ст. тяжести – у 17 чел. (9 %). В группе сравнения также отмечалось увеличение количества случаев глоссодинии у больных со II ст. тяжести ХГП – 9 чел. (5 %) по сравнению с группой больных с I ст. тяжести ХГП – 5 чел. (3 %).

И все же в данном конкретном случае следует говорить о взаимовлиянии двух названных заболеваний, а именно ХГП и глоссодинии, так как мучительный характер болей в языке, сопровождающийся угнетением

психики, депрессивным состоянием больных, в свою очередь, несомненно оказывает негативное влияние на состояние тканей пародонта. Показательным, по нашему мнению, является тот факт, что у 92 % больных глоссодинией продолжительностью более трех лет отмечалась II ст. тяжести ХГП, тогда как у больных с меньшим сроком заболевания превалировала I ст. тяжести заболевания пародонта.

Выводы

Проведенные исследования еще раз доказывают, что «гельминтоз нельзя считать местным патологическим явлением, этот процесс лежит в основе заболевания всего организма», в котором наряду с высокой распространенностью ХГП отмечается и широкое распространение заболеваний языка – десквамативного глоссита и глоссодинии.

При отсутствии в настоящее время единого взгляда на пусковой механизм десквамативного глоссита и глоссодинии результаты нашей работы, подтверждающие мнение отдельных ученых о наличии связи между этими заболеваниями и паразитарными инвазиями, могут служить отправной точкой для дальнейших детальных разработок в этом направлении.

Теоретические рассуждения и практические исследования приводят также к логическому выводу о взаимовлиянии десквамативного глоссита и ХГП, а также глоссодинии и ХГП у больных с паразитозами, что является свидетельством сходности и взаимосвязи этиопатогенетических механизмов стоматологических заболеваний и в очередной раз доказывает необходимость отхода от узкого органопатологического взгляда в медицине.

Литература

1. *Афанасьев Е.* Борьба за жизнь: человек и гельминты / Е. Афанасьев // Здоров'я України. – 2005. – № 130. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://health-ua.com/articles/1174.html>
2. *Крамарев С.А.* Лямблиоз у детей / С.А. Крамарев // *Medicus Amicus*. – 2004. – № 5.
3. *Бодня Е.И.* Проблема паразитарных болезней в современных условиях // *Сучасні інфекції : наук.-практ. часопис*. – 2009. – № 1. – С. 4–11.
4. *Паразитозы человека: современные аспекты влияния на реактивность организма и актуальность при риносинуситах у детей / Г.И. Гарюк, Е.И. Бодня, И.В. Филатова, А.Н. Головкин // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб*. – 2009. – № 4. – С. 72–77.
5. *Драник Г.Н.* Клиническая аллергология и иммунология / Г.Н. Драник. – М. : АстроПринт, 1999. – 603 с.
6. *Матвеев Р.С.* Макроглоссия: факторы риска, патофизиологические особенности межсистемных взаимоотношений и систематизация методов лингводиagnostики: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология» / Р.С. Матвеев. – М., 2011. – 26 с.

7. Ямашев И.Г. Лингвология, как научное направление / И.Г. Ямашев, М.М. Соловьев // Казанский вестник стоматологии. – 1996. – № 2. – С. 106–108.
8. Горлова В.А. Поражение полости рта при системных заболеваниях и нарушении обменных процессов / В.А. Горлова. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.volgostom.ru/referati-terapevticheskaya-stomatologiya/porazhenie-polosti-rta-pri-sistemnich-zabolevaniyach-i-narusheniyach-obmennich-protsessov>
9. Лямблиоз у детей (Методические рекомендации) / Н.И. Зрячкин, Ю.С. Цека, Т.Ю. Гроздова, Г.В. Гузеева. – Саратов : Саратовск. мед. ун-т, 2002. – 12 с.
10. Бандурина Т.Ю. Лямблиоз у детей / Т.Ю. Бандурина, Г.Ю. Кнорринг // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 60–62.
11. Шкільна М.І. Лабораторна діагностика лямбліозу / М.І. Шкільна // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 43–46.
12. Исаева Н.С. Вивчення стоматологічної захворюваності в дітей з аскаридозом / Н.С. Исаева // Совр. стоматология. – 2011. – № 5. – С. 45–48.
13. Банченко Г.В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов / Г.В. Банченко. – М. : Медицина, 1979. – 190 с.
14. Зрячкин Н.И. Гельминтозы (патогенез, клиника, диагностика, лечение, диспансеризация и профилактика) / Н.И. Зрячкин: Учеб.-метод. пособие. – Саратов : СГМУ, 2006. – 26 с.
15. Ронь Г.И. Особенности течения заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта у пациентов с хронической описторхозной инвазией / Г.И. Ронь, О.Л. Ломов // Проблемы стоматологии. – 2011. – № 2. – С. 24–27.
16. Федорова О.С. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза / О.С. Федорова // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Приложение № 2. – С. 189–191.
17. Банченко Г.В. Язык – «зеркало» организма. Клиническое руководство для врачей / Г.В. Банченко, Ю.М. Максимовский, В.М. Гринин. – М. : Бизнес Центр Стоматология, 2000. – 407 с.
18. Шкільна М.І. Клинико-патогенетическое обоснование некоторых форм крапивницы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.20 «Кожные и венерические болезни» / М.И. Шкільна. – Харьков, 2010. – 26 с.
19. Пути улучшения качества лабораторной диагностики гельминтозов / Д.А. Долбин, Е.В. Агафонова, Л.Р. Смирнова, С.М. Хазиева // Казанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 398–401.
20. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, А.Ф. Нессин [и др.] – М., 2001. – 271 с.
21. Лаврентьева Н.Н. Гельминтозы: Учеб. пособие / Н.Н. Лаврентьева. – Челябинск, 2010. – 67 с.
22. Азизова Н.М. Диагностические критерии неврологических осложнений у детей с гельминтной и протозойной инвазией и пути их коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / Н.М. Азизова. – Ташкент, 2011. – 23 с.
23. Яхина С.В. Иммунобиохимические и клинические особенности хронического вирусного гепатита С, сочетанного с описторхозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / С.В. Яхина. – Научный центр клин. и эксперим. медицины СО РАМН (Новосибирск). – Новосибирск, 2005. – 26 с.
24. Болтынова Р.З. Патогенетические механизмы развития энтеробиоза у детей и принципы корригирующей терапии / Р.З. Болтынова, Р.Х. Бегайдарова. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.med2000.ru/mps/article220.htm>
25. Денисов М.Ю. Лямблиоз у детей: клиника, диагностика и реабилитация / М.Ю. Денисов. – Новосибирск: Новосибирск. гос. ун-т, 2007. – 30 с.
26. Громов В.В. Оценка комплекса дерматологических симптомов лямблиоза в программе лечения детей с atopическим дерматитом на поликлиническом этапе / В.В. Громов // Матер. научн.-практ. конф., посвященной 65-летию Поликлиники № 1 РАН. – М. : Наука, 2011. – С. 12.
27. Лямблиоз у детей: проблема диагностики и выбора терапии / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Г.Е. Зайденварг [и др.] // Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики). – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 65–67.

28. Крамарев С.А. Диагностика лечения и профилактика лямблиоза / С.А. Крамарев // Здоров'я України. – К. – 2011. – № 2 (Педіатрія). – С. 19.
29. Dahlstrom W.G. An MMPI Handbook. A guide to use in clinical practice and research / W.G. Dahlstrom G.S. Welsh. – Minneapolis, 1960. – P. 235–254.
30. Диагностика и лечение различных форм десквамативного глоссита / Т.Н. Модина, А.В. Шумский, Е.В. Мамаева, В.А. Железняк // Вестник совр. клин. медицины. – 2010. – № 1. – С. 26–32.
31. Епишев В.А. Электронно-микроскопические и экспериментально-морфологические исследования полости рта при хроническом гастрите : автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.А. Епишев. – К., 1970. – 25 с.
32. Ташходжиева М.Х. Состояние органов рта при хронических гепатитах и циррозе печени у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Х. Ташходжиева. – Ташкент, 1987. – 43 с.
33. Шугля Л.В. Состояние органов полости рта у детей с хроническим гастроудоденитом / Л.В. Шугля // Здравоохранение Белоруссии. – 1991. – № 6. – С. 10–13.
34. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика и лечение / А.М. Вейн. – М. : МИА, 2003. – 752 с.
35. Гречко В.Е. Нейростоматология – новый раздел медицины. Болевые и вегетативные синдромы и заболевания лица и полости рта / В.Е. Гречко. – М., 1987. – С. 10–12.
36. Серебренников Л.Е. Комплексное и патогенетическое лечение больных глоссалгией и десквамативным глосситом (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.14 «Стоматология» / Л.Е. Серебренников. – М., 1986. – 41 с.
37. Чирва В.Г. Изменения в зубочелюстной системе и полости рта при агранулоцитозе / В.Г. Чирва // Стоматология. – 1968. – № 2. – С. 21.
38. Theriault A. Herpetic geometric glossitis in a pediatric patient with acute myelogenous leukemia / A. Theriault, P.R. Cochen // Am. J. Clin. Oncol. – 1997. – № 20 (6). – P. 567-568.
39. Банченко Г.В. Язык – «зеркало» организма / Г.В. Банченко, Ю.М. Максимовский, В.М. Гринин. – М., 2000. – 407 с.
40. Заболевание слизистой оболочки полости рта и губ / Л.А. Цветкова-Аксамит, С.Д. Арутюнов, Л.В. Петрова, Ю.Н. Перламутров. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-Информ, 2009. – 208 с.
41. Марушко Ю.В. Современное состояние проблемы гелимитозов у детей. Вопросы диагностики и лечения / Ю.В. Марушко, М.Г. Грачева // Совр. педиатрия. – 2012. – № 3 (43). – С. 1–5.
42. Латышева С.В. Современные аспекты патогенеза и диагностики кандидоза полости рта / С.В. Латышева // Совр. стоматология. – 2007. – № 1. – С. 57–61.
43. Ярова С.П. Клинические проявления ВИЧ СПИДа в полости рта / С.П. Ярова, А.С. Максютенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2007. – Т. 7, вип. 4 (20). – С. 376–378.
44. Артюшкевич А.С. Заболевания пародонта / А.С. Артюшкевич. – М. : Мед. лит-ра, 2006. – 69 с.
45. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология: учебник. Ч. 2. Болезни пародонта. – М. : ГЭО-ТАР-Медиа, 2008. – С. 73.
46. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.М. Латинова // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 60–61.
47. Грудянов А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. – М. : Мед. информ. агентство, 2009. – 336 с.
48. Мухамеджанова Л.Р. Красный плоский лишай и генерализованный пародонтит: circulus vitiosus или сочетанная патология? / Л.Р. Мухамеджанова, Е.С. Леонтьева, Р.Г. Кузнецова // Practikal medicine. – 2012. – № 8 (64). – С. 131–134.
49. Дычко Е.Н. Нейрогенные аспекты патогенеза глоссалгии / Е.Н. Дычко, В.Н. Митровская // Стоматология. – 1990. – № 6. – С. 38–39.
50. Либих Д.А. Объективизация оценки эффективности лечения людей пожилого и старческого возраста, страдающих стомалгиями / Д.А. Либих, А.К. Иорданишвили // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 102–104.
51. Бодня Е.И. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней / Е.И. Бодня, И.П. Бодня // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 3. – С. 18–23.
52. Бодня Е.И. Роль паразитарных инвазий в развитии патологии органов пищеварения / Е.И. Бодня // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 56–62.

53. Азов С.Х. Лекарственный электрофорез при основных заболеваниях нервной системы / С.Х. Азов, В.Е. Гречко. – Учеб.-метод. пособие для студентов-субординаторов и врачей-интернов медвузов. – Ставрополь, 1987. – 48 с.

54. Терещенко Н.П. Гельминтозы. Клиника. Диагностика. Устранение паразитов с помощью препаратов корпорации «Виталайн» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://vitaline.at.ua/publ/12-1-0-179>

55. Пузин М.Н. Нейростоматологические заболевания / М.Н. Пузин. – М.: Медицина, 1997. – 368 с.

56. Buchanan J. Burning mouth syndrome / J. Buchanan, J. Zakrzewska // Clin Evid (Online). – 2008. – P. 1685–1690.

57. Елисеев Ю.Ю. Психосоматические заболевания / Елисеев Ю.Ю. – 2003. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://svitk.ru/004_book_book/14b/3098_eliseev-psihosomaticheskie_zabolevaniya.php

58. Золотарев А.С. Клинико-диагностические и терапевтические особенности стомалгии : автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / А.С. Золотарев. – М., 2011. – 26 с.

59. Maresky L.S. Burning mouth syndrome: a selective review / L.S. Maresky, L. Gird, P. van der Bijl // Ann. Dent. – 1993. – Vol. 52. – № 1. – P. 21–25.

60. Савушкин А.Н. Клинические проявления и гормонально-метаболические нарушения у больных стомалгией: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / А.Н. Савушкин. – М., 1995. – 25 с.

Н.М. Савельева

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ, ПАТОЛОГІЧНИМ СТАНОМ ЯЗИКА ТА ПАРАЗИТАРНИМИ ІНВАЗІЯМИ

Вивчена поширеність захворювань язика у пацієнтів з паразитозами, обтяженими хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) I–II ст. тяжкості на тлі паразитарних інвазій (ентеробіоз, токсокароз, лямбліоз). Отримані результати свідчать про високу частоту зустрічальності десквамативного глоситу і глосодинії у цієї категорії хворих. Показано, що паразитози є фактором ризику розвитку не тільки хронічного генералізованого пародонтиту, але і захворювань язика. У статті розкрито деякі сторони взаємозв'язку і взаємовпливів ХГП, захворювань язика і паразитозів. Є відомості, що підтверджують роль ХГП у розвитку захворювань язика – десквамативного глоситу і глосодинії. Також встановлено, що наявність захворювань язика змінює характер перебігу ХГП, обтяжуючи його.

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, десквамативний глосит, глосодинія, паразитарні інвазії, токсокароз, лямбліоз, ентробіоз.

N.N. Saveleva

SOME ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS, PATHOLOGICAL CONDITIONS AND PARASITIC LANGUAGE INVASIONS

In this paper we studied the prevalence of language in patients with chronic generalized periodontitis I–II degree gravity on the background of parasitic infestations (enterobiosis, toxocarosis, giardiasis). The results show a high frequency of occurrence and desquamative glossitis glossodynia in this category of patients. The presented data show that the parasitosis is a risk factor not only chronic generalized periodontitis, but also diseases of the language. The article deals with some aspects of the relationship and mutual influences chronic generalized periodontitis, language disorders and parasitic diseases. There is evidence supporting a role in the development of diseases chronic generalized periodontitis language – desquamative glossitis and glossodynia. Also found that the presence of diseases of language changes the character of the flow of chronic generalized periodontitis, weighing it.

Key words: chronic generalized periodontitis, desquamative glossitis, glossodynia, parasitic infestations, toxocarosis, giardiasis, enterobiosis.

Поступила 30.04.14

УДК 616.314-76:616.314.25-7

Н.С. Черних, В.П. Неспрядько, Н.В. Лисейко, В.В. Ботвинко, Е.Г. Терещук
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ СИЛИ ПРИКУСУ КОНСТРУКЦІЇ ЗАМКОВИХ КРІПЛЕНЬ ЧАСТКОВИХ ЗНІМНИХ ПРОТЕЗІВ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ЖОРСТКОСТІ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ВИМІРЮВАЛЬНИХ ПЛІВОК FUJI PRESSCALE ТА СИСТЕМИ TEKSCAN

Простежений вплив бюгельного протезу на атачменах шляхом вивчення особливостей розподілу сили прикусу, що виникають на поверхні зубів при різних варіантах оклюзії, а також проведено порівняння ефективності замкових кріплень з різним ступенем жорсткості. Погіршення розподілу і збільшення величини контактних тисків, що виникають на поверхні зубів у пацієнтів, запротезованих частковими знімними протезами на атачменах, виявлено нами тільки в одній підгрупі. Пацієнти цієї підгрупи запротезовані частковими знімними протезами з лабільною системою фіксації. Особливістю цих пацієнтів була анатомічна будова беззубої ділянки альвеолярного гребеня – II та III типи за Ельбрехтом.

Ключові слова: *T-Scan, оклюзійні сили, фісурно-горбковий контакт, сенсор з тримачем, датчик, двовимірне і тривимірне зображення, лабільне з'єднання, монітор комп'ютера, жорстке з'єднання.*

За джерелами науково-медичної інформації, від часткової втрати зубів страждає майже 70 % населення України, що обумовлює значну потребу в протезуванні пацієнтів частковими знімними протезами. Серед них значна частина – пацієнти з кінцевими дефектами зубних рядів, які становлять складність при виборі фіксації часткових знімних протезів. Потреба в ортопедичному лікуванні пацієнтів з частковою втратою зубів знімними протезами дорівнює 35–65 % [1].

Незважаючи на досягнення в ортопедичній стоматології, вдосконалення клінічних методик і технологічних процесів, відсоток передчасної заміни даних конструкцій через ускладнення і непридатність їх використання залишається високим [2–4].

Дослідження багатьох вітчизняних та іноземних авторів довели, що при втраті зубів розвиваються функціональні зміни зубощелепного апарату [5–7], щодо фіксації бюгельних протезів з атачменами, написано дуже багато робіт, запропонована методика побудови математичної моделі бюгельного протеза з метою визначення оптимальних засобів фіксації протеза залежно від фіксуючого елемента, що забезпечує надійну фіксацію про-

теза, а також необхідний ступінь навантаження на опорні зуби [8].

Однак комплексна діагностика, що стосується особливостей розподілу і величини контактних тисків, що виникають на поверхні зубів у пацієнтів, викладена недостатньо. Внаслідок цього відбувається зрив адаптаційних можливостей організму, що призводить до виникнення патологічних процесів у всіх компонентах зубощелепної системи, що гальмують стадії адаптації до зубних протезів [9–12]. Визначення оптимальних з біомеханічної точки зору методів лікування має базуватися на визначенні індивідуальної величини жувальних навантажень і характеру їх розподілу, при таманних пацієнту [13–15]. Немає чітких показань до використання атачменів при протезуванні кінцевих дефектів зубних рядів [16].

На сьогоднішній день найбільш об'єктивним методом дослідження, за яким є можливість вивчити і проаналізувати різні види оклюзії зубних рядів, а також порівняти ефективність цих методів, є використання діагностичного пристрою Tekscan і вимірювальних плівок Fuji Prescale [17].

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження був репрезентативний контингент пацієнтів

© Н.С. Черних, В.П. Неспрядько, Н.В. Лисейко та ін., 2014

із застосуванням бюгельних протезів з жорстким (19 осіб) і лабільним (16 осіб) замковим кріпленням. Клінічне обстеження пацієнтів проводилось у віковому інтервалі від 35 до 45 років. Окрім вікового діапазону, одним з основних критеріїв відбору пацієнтів була також обов'язкова відсутність суб'єктивних проявів і органічних змін в структурі скронево-нижньощелепного суглоба, що підтверджувалося рентгенологічно. Нами було обстежено 35 пацієнтів (23 жінки та 12 чоловіків).

Апарат T-Scan американської фірми Tekscan дає можливість вивчити і проаналізувати різні види оклюзії зубних рядів. Система комп'ютерного аналізу оклюзії T-Scan дозволяє збирати, систематизувати і аналізувати дані про послідовність контактів, час виникнення першого контакту та його локалізацію, послідовність виникнення контактів у режимі реального часу, силу стискання зубних рядів протягом певного відрізка часу, прослідкувати за зміною оклюзійних співвідношень зубних рядів від першого контакту до максимального міжгорбкового контакту, побічно говорити про стан жувальної мускулатури. Запис в системі T-Scan подібний до відеозапису, оскільки є можливість відтворювати її необмежено.

Принцип дії апарата наступний. Пацієнт закриває рота до максимального фісурно-горбкового контакту, прикушуючи при цьому сенсор, що приєднаний до комп'ютера, програмне забезпечення якого дає аналіз місця розміщення контактів, їх сили і послідовності протягом певного відрізка часу.

Результати та їх обговорення. Пацієнтів було поділено на групи в залежності від вибраної конструкції замкових кріплень часткових знімних протезів з різним ступенем жорсткості. Для вивчення особливостей розподілу і величини контактних тисків, що виникають на поверхні зубів часткових знімних протезів з різним ступенем жорсткості при різних варіантах оклюзії, діагностичний пристрій Tekscan та вимірювальні плівки Fuji Prescale використовували двічі: вперше після здачі протезів і пришліфовування зубів, а вдруге через 6 місяців після протезування.

До 1-ї групи були віднесені пацієнти, запротезовані частковими знімними протезами з лабільним замковим кріпленням. Перша підгрупа – пацієнти з формою альвеолярного гребеня I і IV типів за Ельбрехтом, 2-га – пацієнти

з формою альвеолярного гребеня II і III типів за Ельбрехтом.

До 2-ї групи були віднесені пацієнти, запротезовані частковими знімними протезами з жорстким замковим кріпленнями. Перша підгрупа – пацієнти з формою альвеолярного гребеня I і IV типів за Ельбрехтом, 2-га – пацієнти з формою альвеолярного гребеня II і III типів за Ельбрехтом.

Одразу після отримання часткових знімних протезів у пацієнтів 1-ї групи час оклюзії та дезоклюзії був у нормі і складав у середньому 0,23 та 0,37 с відповідно. Аналіз контактів у динаміці показав, що у більшості випадків перші контакти спостерігалися на опорних коронках, а вже згодом навантаження передавалося на штучні зуби в бічних ділянках. У момент максимального міжгорбкового контакту баланс між правою та лівою сторонами щелеп був на рівні 45–55 %, що є дуже добрим показником збалансованості.

Після вибіркового пришліфовування зубів часткових знімних протезів у пацієнтів 1-ї групи 1-ї підгрупи отримано більшу кількість контактів на знімному протезі, більш синхронне змикання. Основне навантаження передавалось на опорні зуби та знімний протез. В момент максимального міжгорбкового змикання баланс оклюзійного навантаження знаходиться на рівні 56–44 %. Контакт між зубами знімного протезу щільний. Опорні зуби дещо розвантажені, що пояснюється незначними точковими контактами на опорних коронках.

Через шість місяців користування протезом пацієнти 1-ї групи 1-ї підгрупи скарг не пред'являли. Комп'ютерним аналізом оклюзії виявлено дещо більшу кількість контактів на опорних зубах, значне зменшення кількості та сили контактів на знімному протезі. Час оклюзії та дезоклюзії збільшився, хоча і був у межах припустимих значень – 0,32 та 0,56 с відповідно. Характерним для пацієнтів даної групи було те, що оклюзійні контакти в першу чергу виникали на опорних коронках, значно зросла сила контактів у ділянці замкових кріплень. Баланс оклюзійних сил змістився в сторону фронтальних зубів і сягав 37–63 %, що виходить за межі норми.

Одразу після отримання часткових знімних протезів у пацієнтів 1-ї групи 2-ї підгрупи при первинній діагностиці відмічено значне перевантаження опорних зубів, особливо в ді-

лянках коронок з замковими кріпленнями. І хоча збалансованість оклюзії по боках була на невисокому рівні, а саме 37–63 %, відмічається також наявність контактів значної сили і на знімному протезі. Основна кількість контактів приходилась на опорну конструкцію на фронтальних зубах. Загалом пацієнти даної групи показали хороший час оклюзії – 0,14 с, та дещо збільшений час дезоклюзії – 0,65 с.

Після вибіркового пришліфовування зубів часткових знімних протезів у пацієнтів 1-ї групи 2-ї підгрупи значно поліпшилися показники часу змикання та розмикання зубів – 0,13 та 0,15 с відповідно. І хоча збалансованість оклюзії була на попередньому рівні, пацієнти відмічали значне покращення у змиканні, більший комфорт при оклюзії. Лінійний графік свідчить про достатньо високу узгодженість у роботі жувальних м'язів, а відсутність оклюзійних перешкод сприяла покращенню часу змикання та розмикання. І хоча основна кількість контактів залишалася на опорних зубах, значно зросла кількість контактів на знімних протезах.

Через шість місяців користування протезом у пацієнтів 1-ї групи 2-ї підгрупи виявлено значний дисбаланс оклюзії у бік фронтальних зубів. Контакти на протезі були дуже незначної сили та площі. Значно збільшився час оклюзії в порівнянні з попередніми дослідженнями – до 0,57 с. Спостерігалися контакти, що значно переважали силу норми на опорній конструкції. Хвилястий характер лінійного графіка свідчить про деяку неузгодженість в роботі жувальної мускулатури (рис. 1).

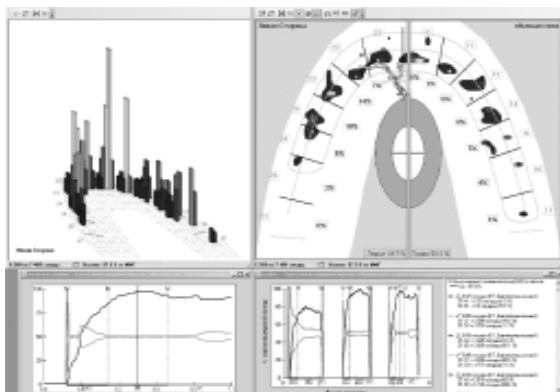


Рис. 1. Видяг вікон програмного середовища T-Scan дослідження після 6 місяців дослідження протезів пацієнтів 1-ї групи 2-ї підгрупи

У пацієнтів 2-ї групи одразу після отримання часткових знімних протезів спостерігалася найбільша кількість оклюзійних контактів порівняно з пацієнтами 1-ї групи. Збалансованість оклюзії була на високому рівні та сягала 45–55 % по боках. Відмічались перевантаження опорних конструкцій в ділянках фронтальних зубів, інколи зустрічалися супраконтакти в ділянках знімних протезів. Пацієнти скарж оклюзійного характеру не пред'являли. Характерними були відмінні показники часу оклюзії та дезоклюзії: 0,13 та 0,34 с відповідно. Контакти виникали практично синхронно з обох боків щелепи без значних переваг будь-якого боку. Лінійний графік оклюзійних сил свідчить про хорошу роботу жувальних м'язів.

Після фінішного пришліфовування оклюзійних контактів відмічається відсутність перевантажень як на опорних зубах, так і на знімному протезі. Час змикання та час розмикання суттєво не змінилися та становили 0,05 та 0,18 с відповідно. Зросла сила контактів на бокових знімних зубах, у той час як опорні зуби розвантажились. Збалансованість оклюзії по сторонах була на високому рівні та сягала 45–55 %. Пацієнти відмічали щільне змикання зубів, «комфортний прикус», без домінування будь-якої зі сторін. Плавний лінійний графік, відсутність хвилястості свідчать про хорошу роботу жувальних м'язів.

Через шість місяців експлуатації часткових знімних протезів з замковими кріпленнями у пацієнтів 2-ї групи відмічалася деяке зниження кількості контактів на знімній частині конструкції, але без перевантаження незнімних опорних елементів (рис. 2). Оклюзійні сили

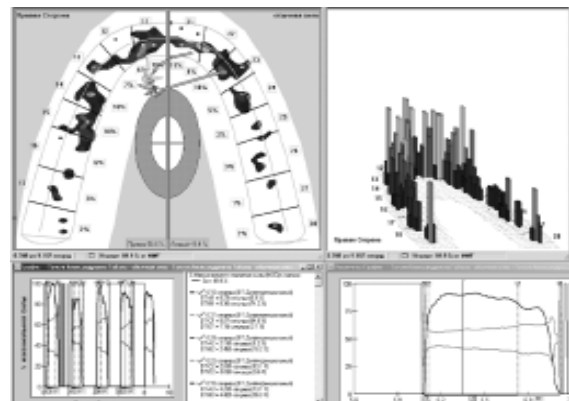


Рис. 2. Видяг вікон програмного середовища T-Scan дослідження після 6 місяців дослідження часткових знімних протезів пацієнтів 2-ї групи

змістилися дещо до фронтальних зубів, але збалансованість залишалася на високому рівні – 58–42 % по сторонах. Наявні сильні контакти на молярах знімного протезу, що є хорошим результатом протезування. Час оклюзії та дезоклюзії залишався на високому рівні та становив 0,18 та 0,35 с відповідно. Лінійний графік був без значних коливань, що характерно для нормальної роботи жувальних м'язів. Загалом результати комп'ютерного аналізу оклюзії після протезування у пацієнтів даної групи є найліпшими серед досліджуваних. Особливості розподілу та величина контактних тисків, що виникають на поверхні зубів, при різних варіантах оклюзії у всіх пацієнтів 2-ї групи в обох підгрупах після здавання протезів і через 6 місяців після користування були схожими, ознак прояви функціонального навантаження не було помітно. Особливості розподілу та величина контактних тисків, що виникають на поверхні зубів, при різних варіантах оклюзії були різними, значні прояви функціо-

нального навантаження були помітні у пацієнтів 1-ї групи 2-ї підгрупи після здавання протезів і через один рік.

Висновки

Погіршення розподілу і збільшення контактних тисків, що виникають на поверхні зубів у пацієнтів, запротезованих частковими знімними протезами на атачменах, виявлено тільки у осіб однієї підгрупи. Пацієнти цієї підгрупи запротезовані частковими знімними протезами з лабільною системою фіксації. Особливістю пацієнтів цієї групи була анатомічна будова беззубої ділянки альвеолярного гребеня – II та III типи за Ельбрехтом. Також анатомічна будова беззубої ділянки альвеолярного гребеня була і у пацієнтів 2-ї групи 2-ї підгрупи, але протезування в цій підгрупі проводилося частковими знімними протезами з жорсткою фіксацією. Значущих змін показників у пацієнтів цієї підгрупи не спостерігалось на всіх етапах дослідження.

Література

1. *Адамчик А.А.* Эффективность современных методов комплексного лечения пациентов с дефектами зубных дуг в боковых сегментах: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.А. Адамчик. – Волгоград, 2009. – 33 с.
2. Анализ результатов протезирования больных с концевыми дефектами зубных рядов по данным стоматологических учреждений г.о. Самара / В.П. Тлустенко, М.И. Садыков, В.П. Потапов [и др.] // Современная ортопедическая стоматология. – 2010. – № 13. – С. 32–35.
3. *Гажва С.И.* Об ошибках применения бюгельного и микропротеза с применением замковых креплений (атачменами) / С.И. Гажва, Е.С. Тучик, Р.К. Собир // Актуальные аспекты судебной медицины и экспертной практики (Вып. 1) / под ред. проф. Е.С. Тучика. – М., 2008. – С. 181–184.
4. *Гажва С.И.* Ошибки при протезировании с использованием замковых креплений бюгельных и микропротезов / С.И. Гажва, Р.К. Собир // Нижегородский медицинский журнал. – Н. Новгород. – 2008. – № 2. – С. 145–146.
5. *Копейкин В.Н.* Применение атачменов для фиксации съемных зубных протезов / В.Н. Копейкин, И.Б. Долбнев, В.С. Сирунянц // Стоматология. – 1994. – № 2. – С. 58–60.
6. *Король М.Д.* Разработка и обоснование конструкции частичного съемного протеза в зависимости от условий фиксации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Д. Король. – Полтавск. мед. ин-т. – Полтава, 1991. – 21 с.
7. *Körber K.* Zahnärztliche Prothetik / K. Körber. – Stuttgart, 1975. – Bd. 1. – P. 278.
8. *Riedy S.J.* The precision attachment removable partial denture / S.J. Riedy // J. Tenn. Dent. Assoc. – 1997; Apr. – Vol. 77, № 2. – P. 36–39.
9. *Williamson R.T.* Removable partial denture fabrication using extracoronal resilient attachments: a clinical report // J. Prosthet. Dent. – 1993; Oct. – Vol. 70 (4). – P. 285–287.
10. *Шварц С.Д.* Статистика жесткого и упругого соединения базисов бюгельных протезов с опорными кламперами при отсутствии дистальной опоры / С.Д. Шварц // Стоматология. – 1967. – № 5. – С. 82–87.
11. *Zinner I.D.* Semiprecision rest system for distal-extension removable partial dentures / I.D. Zinner // J. Prosthet. Dent. – 1979. – Vol. 41, № 1. – P. 4–11.

12. *Zukunft D.* Biologische Vertraglichkeit von Modellgussprothesen unter werkstoffkundlichen Gesichtspunkten // *Zahntechnik*. – 1980. – Bd. 21, № 5. – S. 198–202.
13. *Емельянов В.Н.* Клиническая картина и протезирование больных с концевыми изъянами зубных рядов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Калинин, 1988. – 16 с.
14. *Бронников В.В.* Моделирование напряжений в пародонте опорных зубов под влиянием съемных протезов с литым базисом / В.В. Бронников // Организация стоматологической помощи и вопросы ортопедической стоматологии: Тез. докл. – М., 1987. – Т 1. – С. 123–125.
15. *Березовский С.С.* Обоснование конструкций бюгельных протезов при различных дефектах зубных рядов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.С. Березовский. – Одесса, 1977. – 17 с.
16. *Третьяков А.В.* Планирование ортопедического лечения пациентов дугowymi протезами на замковых креплениях: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Третьяков. – Тверь, 2004. – 17 с.
17. Визначення величини та особливостей розподілу сили прикусу при різних варіантах оклюзії із використанням вимірювальних плівок FUJI PRESCALE TA СИСТЕМИ TEKSCAN / В.О. Маланчук, А.В. Копчак, М.Г. Кришук [та ін.] // Український стоматологічний альманах. – 2011. – № 6. – С. 43–49.

Н.С. Черных, В.П. Неспрядько, Н.В. Лысейко, В.В. Ботвинко, Е.Г. Терещук

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СИЛЫ ПРИКУСА КОНСТРУКЦИИ ЗАМКОВЫХ КРЕПЛЕНИЙ ЧАСТИЧНЫХ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ЖЕСТКОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИЗМЕРИТЕЛЬНЫХ ПЛЕНОК FUJI PRESCALE И СИСТЕМЫ TEKSCAN

Прослежено влияние бюгельного протеза на аттачменах путем изучения особенностей распределения силы прикуса, возникающих на поверхности зубов при различных вариантах окклюзии, а также выполнено сравнение эффективности замковых креплений с разной степенью жесткости. Ухудшение распределения и увеличение контактных давлений, возникающих на поверхности зубов у пациентов, запротезированных частичными съемными протезами на аттачменах, обнаружены только в одной подгруппе. Пациенты этой подгруппы запротезированы частичными съемными протезами с лабильной системой фиксации. Их особенностью было анатомическое строение беззубого участка альвеолярного гребня – II и III тип по Эльбрехту.

Ключевые слова: *T-Scan, окклюзионные силы, фиссурно-бугорковый контакт, сенсор с держателем, датчик, двумерное и трехмерное изображение, лабильное соединение, монитор компьютера, жесткое соединение.*

N.S. Chernykh, V.P. Nespryadko, N.V. Liseyko, V.V. Botvinko, E.G. Tereshchuk

DISTRIBUTION OF POWER STRUCTURES BITE ZAMKOVIN ANCHORAGE PARTIAL DENTURES THE ROBUSTNESS USING MEASUREVENT FILMS FUJI PRESCALE AND SYSTEMS TEKSCAN

This study allowed to trace the influence on partial denture attachmenah by particular distribution bite force arising on the tooth surface with different variants of the occlusion, as well as to compare the effectiveness of locking fasteners with varying degrees of hardness. Deterioration in the distribution and magnitude of contact pressures arising on the surface of teeth in patients partial dentures on attachmen we found only one subgroup. Patients in this subgroup partial dentures with labile fixation system. Feature of this group of patients was the anatomical structure of a toothless portion of the alveolar ridge – II and III for Elbreht.

Key words: *T-Scan, occlusal forces, Fissure-tubercular contact sensor holder, sensor, two-dimensional and three-dimensional image, labile compound, computer monitor, rigid connection.*

Поступила 15.04.14

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 613.648.4:614.876(477.63):621.039.58

*О.А. Шевченко**, *С.Б. Дорогань***, *В.В. Сотников****, *М.Г. Вершинін*****

* ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

** Кіровоградський медичний коледж імені Є.Й. Мухіна

*** Головне управління Держсанепідслужби в Дніпропетровській області

**** Поліклініка філії «Вільногірський гірничо-металургійний комбінат»

ПрАТ «Кримський Титан»

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА СУБ'ЕКТИВНОГО ДИСКОНФОРТУ
ПРАЦІВНИКІВ МІСТОУТВОРЮЮЧОГО ПІДПРИЄМСТВА
І МЕШКАНЦІВ МОНОМІСТА**

Викладені результати анкетного опитування мешканців м. Вільногірська і працівників Вільногірського гірничо-металургійного комбінату. Це продовження окремих проявів радіотривожності, які проходили в м. Жовті Води Дніпропетровської обл. Вільногірськ визначений як контрольне місто. При порівнянні стану тривожності, фрустрації, агресивності і ригідності робітників містоутворюючого підприємства і жителів мономіста встановлено, що ці показники вищі у робітників ГМК. Наявність достовірного кореляційного зв'язку між показниками суб'єктивного сприйняття стану фізичного здоров'я і психологічними характеристиками тих і інших свідчить про взаємообумовленість проявів хворобливих відчуттів і психічного напруження. Проведена інтегральна оцінка інтенсивності суб'єктивного дискомфорту робітників ГМК і мешканців міста для подальшої розробки профілактичних заходів з метою попередження радіотривожних станів.

Ключові слова: радіотривожність населення, суб'єктивні стани здоров'я, психофізіологічна оцінка, тривожність, фрустрація, агресивність, ригідність.

Після Чорнобильської катастрофи в Україні однією з найважливіших соціально-психологічних проблем залишається радіотривожність населення, насамперед у регіонах, де видобувають і перероблюють уранову руду [1]. Під терміном радіотривожність розуміють відчуття специфічної стурбованості і тривоги, пов'язаної з завищеною оцінкою радіаційної небезпеки. В ряді досліджень показано, що як особливий психоемоційний стан радіотривожність знижує якість життя, супроводжується психологічною дезадаптацією і підвищенням рівня соматичної захворюваності населення [2, 3]. Вивчення окремих проявів радіотривожності проведено в м. Жовті Води Дніпропетровської обл., де з 50-х років минулого століття здійснюється переробка уранової сировини, шляхом опитування [4]. Для коректної оцінки отриманих результатів подібне опитування здійснено також у м. Вільногірськ, яке за групою ознак обрано як контрольний населений

пункт. Містоутворюючим підприємством є філія «Вільногірський гірничо-металургійний комбінат ПрАТ «Кримський Титан» (далі – Вільногірський ГМК), де здійснюється розробка родовища важких мінералів і їх переробка. Вільногірськ відрізняється від Жовтих Вод характером виробничих і екологічних шкідливостей, а саме відсутністю радіаційного компонента. Інші умови – географічні, соціальні, комунально-побутові, є достатньо тотожними.

Мета дослідження – інтегральна оцінка суб'єктивного сприйняття стану свого здоров'я працівниками Вільногірського ГМК і мешканцями м. Вільногірськ (категорія «В» за класифікацією НРБУ-97 [5]).

Матеріал і методи. У дослідженні брали участь 104 працівники Вільногірського ГМК і така ж кількість городян. Середній вік респондентів – (41,2±0,8) року. Обидві групи були рівнозначними за статтю ($p=0,343$ за критерієм χ^2) і віком ($p=0,221$), табл. 1. За соціаль-

© О.А. Шевченко, С.Б. Дорогань, В.В. Сотников, М.Г. Вершинін, 2014

Таблиця 1. Розподіл респондентів за статтю і віком, абс. ч. (%)

Характеристика респондентів	Працівники ГМК (n=104)	Мешканці міста (n=104)	Усі (n=208)	
Вік, років	18–29	23 (22,1)	16 (15,4)	39 (18,8)
	30–39	24 (23,1)	22 (21,2)	46 (22,1)
	40–49	35 (33,7)	33 (31,7)	68 (32,7)
	50–59	21 (20,2)	27 (26,0)	48 (23,1)
	60 і старше	1 (1,0)	6 (5,8)	7 (3,4)
Стать	Чол.	74 (71,2)	80 (76,9)	154 (74,0)
	Жін.	30 (28,8)	24 (23,1)	54 (26,0)

но-демографічними характеристиками вибірки відрізнялися тільки місцем роботи респондентів. Анкетування проводилось у червні – вересні 2013 р.

Для вивчення суб'єктивного сприйняття стану здоров'я респондентів використовували методики, які запропоновані й апробовані фахівцями Санкт-Петербурзького науково-дослідного психоневрологічного інституту ім. В.М. Бехтерєва [6]. Психофізіологічна оцінка суб'єктивного стану здоров'я людей проводилася за допомогою Гіссенського опитувальника [7, 8]. Психологічна оцінка здоров'я респондентів була отримана за допомогою «Методики діагностики самооцінки психічних станів» [9]. Соціально-психологічна оцінка здоров'я мешканців м. Вільногірськ і робітників ГМК була отримана за допомогою «Методики діагностики рівня соціальної фрустрованості» Л.І. Вассермана в модифікації В.В. Бойка [10].

Статистична обробка даних проводилася із використанням критеріїв Манна–Уїтні, хі-квадрат (χ^2). Взаємозв'язок між ознаками оцінювався за допомогою рангової кореляції Спірмена (r). Критичний рівень статистичної значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймався $\leq 0,05$ [11].

Результати та їх обговорення. Психофізіологічний зріз показав, що за всіма шкалами суб'єктивної оцінки свого здоров'я ступінь прояву хворобливих відчуттів опита-

них груп населення знаходиться на відносно низькому рівні і не перевищує 30 % від максимально можливого рівня (табл. 2). Це свідчить про те, що працюючі мешканці м. Вільногірська, у тому числі й працівники ГМК, не схильні визнавати у себе наявність певних хворобливих відчуттів [12].

Серед складових шкали фізичного виснаження у мешканців міста і працівників комбінату превалюють скарги на швидку втомлюваність (68,7 % опитаних), виснаження (59,1 %), відчуття слабкості (57,2 %) і в'ялість (55,3 %). Причому ступінь вираженості цих ознак у респондентів із різних груп практично не різнилася – ($5,04 \pm 0,50$) і ($5,27 \pm 0,50$) бала ($p > 0,60$).

Серцеві і шлункові скарги у мешканців міста зустрічаються з такою ж частотою та інтенсивністю, як у працівників комбінату ($p > 0,30$ між групами при всіх порівняннях).

Встановлено, що інтегральна оцінка скарг, тобто інтенсивність суб'єктивного дискомфорту, по всіх чотирьох психофізіологічних показниках у середньому не перевищує 20 % від максимально можливого бала і не різниться по групах дослідження – ($18,4 \pm 1,7$) % у городян і ($17,8 \pm 1,7$) % у працівників комбінату ($p > 0,70$).

Таким чином, результати дослідження свідчать, що і працівники комбінату, і мешканці міста не схильні визнавати наявність серйозних проблем у своєму фізичному здоров'ї.

Таблиця 2. Психофізіологічна оцінка суб'єктивного стану здоров'я ($M \pm m$)

Критерій	Працівники ГМК (n=104)		Мешканці міста (n=104)		p
	бал	% від макс. бала	бал	% від макс. бала	
Виснаження	5,04±0,50	21,0±2,1	5,27±0,50	21,9±2,1	0,629
Шлункові болі	3,17±0,38	13,2±1,6	2,81±0,35	11,7±1,4	0,338
Болі в різних частинах тіла	6,03±0,53	25,1±2,2	6,73±0,57	28,0±2,4	0,524
Серцеві скарги	2,82±0,42	11,7±1,8	2,85±0,38	11,9±1,6	0,482
Загальна інтенсивність скарг	17,05±1,62	17,8±1,7	17,65±1,58	18,4±1,7	0,745

Самооцінка психічних станів відображена в табл. 3, з якої видно, що у більшості опитаних зазначені стани мають низькі (до 7 балів) і середні (від 7 до 14 балів) рівні. Найвиразні-

Щодо проявів тривожності і фрустрації, то понад 60 % опитаних з обох груп мають низьку тривожність, високу самооцінку, стійкі до невдач, не бояться труднощів. Причому роз-

Таблиця 3. Самооцінка психічних станів, ($M \pm m$) балів

Критерій	Разом (n=208)	Працівники ГМК (n=104)	Мешканці міста (n=104)	p
Тривожність	6,31±0,29	6,86±0,42	5,76±0,40	0,042
Фрустрація	5,42±0,31	6,12±0,45	4,72±0,41	0,020
Агресивність	7,85±0,29	8,60±0,43	7,10±0,39	0,008
Ригідність	8,52±0,30	8,98±0,42	8,05±0,41	0,069

шим психічним станом у всіх обстежених є ригідність (у середньому 8,52±0,30), яка у працівників комбінату (8,98±0,42) дещо вище ($p < 0,10$), ніж у мешканців міста (8,05±0,41). Цей домінуючий психічний стан, що здебільшого пов'язують з консервативністю поглядів і установок, часто не відповідає реальним обставинам життя людей [13]. Причому у понад половини опитаних працівників комбінату цей стан відповідає середньому (56,7 %) або високому (8,7 %) ступеню вираженості, тоді як у інших мешканців міста частіше відзначається низький рівень прояву ригідності (51,9 %), табл. 4.

поділ оцінок за ступенем вираженості цих станів у респондентів із різних груп практично не різнився ($p > 0,10$), табл. 5.

Відомо, що соціальна фрустрованість передає емоційне ставлення людини до позицій, які вона зуміла зайняти в суспільстві в певний момент свого життя. Порушення особистісно-середовищної взаємодії, соціальні конфлікти, безсумнівно, відіграють істотну роль у психогенезі різних прикордонних нервово-психічних і психосоматичних розладів. Тому виділення і кваліфікація соціальних факторів як ризиків порушення здоров'я є важливим медико-психологічним завданням, вирішенню

Таблиця 4. Порівняльна оцінка ступеня вираженості психічних станів, %

Критерій	Рівень прояву ригідності			p
	низький	середній	високий	
Тривожність				0,404
ГМК	64,4	31,7	3,9	
місто	73,1	24,0	2,9	
Фрустрація				0,149
ГМК	70,2	24,0	5,8	
місто	81,7	14,4	3,9	
Агресивність				0,038
ГМК	45,2	47,1	7,7	
місто	64,4	29,8	5,8	
Ригідність				0,038
ГМК	34,6	56,7	8,7	
місто	51,9	40,4	7,7	

Іншим значущим станом для мешканців міста і працівників комбінату є агресивність, яка за шкалою оцінок знаходиться в нижній межі середнього рівня (7,85±0,29) і достовірно різнилася в групах обстежених ($p < 0,01$). Як і в попередньому випадку, більшість городян відчувають слабкий прояв агресивності (64,4 %) на відміну від працівників ГМК, у яких домінує середній (47,1 %) або високий (7,7 %) рівень відчуття цього стану. Тобто останні менш стримані, мають труднощі під час спілкування та роботи з людьми.

якого може сприяти оцінка змісту і вираженості соціальної фрустрованості. Цей стан проявляється у людей в переживаннях розчарування, тривоги, дратівливості, відчаю [14].

Результати дослідження показали, що у більшості опитаних з обох груп соціальна фрустрованість або відсутня (8,7 %), або має дуже низький рівень (62,5 %), табл. 5. Статистично значущої різниці в ступені вираженості цього виду психічного напруження по групах дослідження немає ($p = 0,389$ за критерієм χ^2).

Таблиця 5. Оцінка соціальної фрустрованості

Рівень фрустрованості (балів)	Кількість по групах, абс. ч. (%)		
	ГМК (n=104)	городяни (n=104)	разом (n=208)
Відсутній (< 0,5)	7 (6,7)	11 (10,6)	18 (8,7)
Дуже низький (0,5–1,4)	70 (67,3)	60 (57,7)	130 (62,5)
Знижений (1,5–1,9)	23 (22,1)	27 (26,0)	50 (24,0)
Невизначений (2,0–2,4)	1 (1,0)	3 (2,9)	4 (1,9)
Помірний (2,5–2,9)	1 (1,0)	2 (1,9)	3 (1,4)
Підвищений (3,0–3,4)	–	1 (1,0)	1 (0,5)
Високий (>3,4)	2 (1,9)	–	2 (1,0)

Середній ступінь вираженості соціальної фрустрованості становить (1,15±0,06) бала у працівників ГМК і (1,19±0,06) бала у городян, без статистично значущих відмінностей між ними ($p=0,363$ за критерієм Манна–Уїтні).

При аналізі інтенсивності суб'єктивного скаргу як інтегральної оцінки дискомфорту стану здоров'я виявлені прямі достовірні ($p<0,05$) кореляційні зв'язки між цим показником та іншими факторами порушення здоров'я: тривожністю ($r = 0,42$), фрустрацією ($r = 0,46$), ригідністю ($r = 0,21$), соціальною фрустрованістю ($r = 0,52$).

Висновки

1. За суб'єктивною оцінкою працюючого населення міста Вільногірська, ступінь прояву хворобливих відчуттів, серед яких преvalюють скарги на біль і фізичне виснаження, знаходиться на низькому рівні, причому інтенсивність скаргу у городян і працівників комбінату немає достовірних відмінностей.

2. Психічний стан здоров'я мешканців міста в цілому відповідає низьким (за показниками тривожності, фрустрації) і середнім (за шкалами ригідності і агресивності) оціночними рівнями, з меншою вираженістю проявів у громадян, які не працюють на комбінаті.

Література

1. Социальные и личностные аспекты восприятия населением онкологических рисков в уранодобывающих регионах / А.А. Шевченко, С.Б. Дорогань, В.В. Сотников, М.Г. Вершинин // Проблемы здоровья и экологии. – Гомель. – 2013. – № 1 (35). – С. 144–148.

2. Зыкова И.А. Радиотревожность населения загрязненных территорий и меры по ее снижению: пособие для специалистов Роспотребнадзора // И.А. Зыкова, Г.В. Архангельская. – М.: Минздрав РФ, 1999. – 28 с.

3. Pacchioli D. Health Risks. How can we assess the impacts of radiation exposures / D. Pacchioli // Oceanus Magazine. – 2013. – Vol. 50 (1). – P. 20.

4. Шевченко О.А. Комплексна оцінка стану суб'єктивного дискомфорту у працівників уранопереробного підприємства та мешканців міста зі штучно підсиленими природними джерелами радіоактивності / О.А. Шевченко, С.Б. Дорогань, Г.С. Канюка [та ін.] // Журнал клінічних та експериментальних досліджень. – Суми. – 2014. – № 1 (2). – С. 50–57.

5. Норми радіаційної безпеки України (НРБУ-97). – Офіц. вид. – К.: МОЗ України, 1996. – 127 с. (Нормативний документ. Міністерство охорони здоров'я, Комітет з питань гігієнічного регламентування, Національна комісія з радіаційного захисту населення України. Державні гігієнічні нормативи).

6. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методика и тесты : учеб. пособие / Д.Я. Райгородский. – Самара : Изд. Дом Бахрах-М, 2002. – 672 с.
7. Brahler E. First all-Germany standardization of the brief form of the Gissen Complaints Questionnaire GBB-24 / E. Brahler, J. Schumacher, C. Brahler // Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie. – 2000. – Vol. 50 (1). – P. 14–21.
8. Prehler M. The Giessen symptom questionnaire for children and adolescents / M. Prehler, J. Kupfer, E. Brahler // Psychother. Psychosom. Med. Psychol. – 1992. – Vol. 42 (2). – P. 71–76.
9. Варій М.Й. Загальна психологія: Навчальний посібник / М.Й. Варій. – К. : Центр учбової літери, 2007. – 499 с.
10. Вассерман Л.И. Методика для психологической диагностики уровня социальной фрустрированности и ее практическое применение : Метод. рекомендации / Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев, М.А. Беребин. – СПб. : С.-Пб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2004. – 27 с.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
12. Refined insights into the pain-depression association in chronic pain patients / F. Angst, M.L. Verra, S. Lehmann [et al.] // Clin. J. Pain. – 2008. – Vol. 24 (9). – P. 808–816. doi: 10.1097/AJP.0b013e31817bcc5f
13. Depression and pain comorbidity: a literature review / M.J. Bair, R.L. Robinson, W. Katon, K. Kroenke // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163 (20). – P. 2433–2445.
14. Izard C.E. The psychology of emotions / C.E. Izard // Springer, 2004. – 476 p.

А.А. Шевченко, С.Б. Дорогань, В.В. Сотников, М.Г. Вершинин
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СУБЪЕКТИВНОГО ДИСКОМФОРТА РАБОЧИХ ГРАДООБРАЗУЮЩЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ И ЖИТЕЛЕЙ МОНОГОРОДА

Изложены результаты анкетного опроса жителей г. Вольногорска и работников Вольногорского горнометаллургического комбината. Это продолжение исследований отдельных явлений радиотревожности, которые проходили в г. Желтые Воды Днепропетровской обл. Вольногорск определен как контрольный город. При сравнении состояния тревожности, фрустрации, агрессивности и ригидности работников градообразующего предприятия и жителей моногорода установлено, что эти показатели выше у работников ГМК. Наличие достоверной корреляционной связи между показателями субъективного восприятия состояния физического здоровья и психологическими характеристиками тех и других свидетельствует о взаимообусловленности проявлений болезненных ощущений и психического напряжения. Проведена интегральная оценка интенсивности субъективного дискомфорта работников ГМК и горожан для дальнейшей разработки профилактических мероприятий с целью предупреждения радиотревожных состояний.

Ключевые слова: радиотревожность населения, субъективные состояния здоровья, психофизиологическая оценка, тревожность, фрустрация, агрессивность, ригидность.

O.A. Shevchenko, S.B. Dorogan, V.V. Sotnikov, M.G. Vershynin
COMPARATIVE ASSESSMENT SUBJECTIVE DISCOMFORT IN THE CONDITION OF CORE COMPANY FOR EMPLOYEES AND RESIDENTS FROM INDUSTRY CITY

In the research work results of questionnaire residents from Vilnohirsk and ore mining and smelting combine employees in the Vilnohirsk department «Crimean Titan». This researches continuation of separate phenomena covered radio uneasiness in Zhovti Vody, Dnipropetrovsk region. Vilnohirsk is defined as well as control city. When comparing uneasiness, frustration, aggression and rigidity conditions of the city-forming enterprise and inhabitants employees, in order to note that these indicators are higher at the employees mining enterprise. Existence reliable correlation communication between indicators of subjective perception physical health and psychological characteristics among city and employees population from city-forming enterprise testifies to painful feelings and mental tension. The integrated assessment intensity of subjective discomfort carried out among ore mining and smelting combine employees and citizens for further development carried out preventive actions for the prevention purpose focused on radio disturbing states.

Key words: radio-anxiety of population, perceived health status, psychophysiological assessment, anxiety, frustration, aggression, rigidity.

Поступила 20.05.14

ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

УДК 611+614.88]:378.14

*О.М. Проніна, В.В. Шевченко, С.І. Данильченко**ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава***ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНОЇ АНАТОМІЇ
НА КАФЕДРІ МЕДИЦИНИ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ
З ОПЕРАТИВНОЮ ХІРУРГІЄЮ ТА ТОПОГРАФІЧНОЮ АНАТОМІЄЮ**

Викладання декількох навчальних дисциплін в умовах однієї кафедри вимагає від викладачів постійного вдосконалення навчального процесу, одночасно полегшуючи цей обов'язок можливістю безпосереднього спілкування та обміну досвідом, зокрема під час методичних кафедральних засідань та при роботі в позааудиторний час над створенням нової методичної документації відповідно до вимог інтеграції вітчизняної вищої освіти до Європейського освітнього середовища. Досвід послідовного викладання дисциплін «оперативна хірургія та топографічна анатомія», «медичина надзвичайних ситуацій», «цивільний захист» в умовах однієї кафедри свідчить про підвищення якості їх професійної підготовки, що досягнута інтеграцією та профілізацією дисциплін.

Ключові слова: клінічна анатомія, оперативна хірургія і топографічна анатомія, медицина надзвичайних ситуацій, цивільний захист.

Перехід на Болонську систему освіти у медичних ВНЗ викликав якісні зміни в організації управління навчальним процесом. Створення нової кафедри медицини надзвичайних ситуацій з оперативною хірургією та топографічною анатомією, в умовах якої студенти навчаються протягом чотирьох років (2, 3, 4 та 5-й курси), поставило перед викладачами кафедри нові вимоги та накреслило для них шляхи самовдосконалення. Декілька років праці кафедри дали можливість накопичити деякий цікавий досвід послідовного викладання дисциплін «оперативна хірургія та топографічна анатомія», «медичина надзвичайних ситуацій», «цивільний захист».

«Оперативна хірургія та топографічна анатомія» вивчається на 2-му курсі стоматологічного факультету і 2-му та 3-му курсах медичного факультету; базується на знаннях з анатомії людини, гістології, цитології та ембріології, а також патоморфології і закладає основу вивчення топографо-анатомічних особливостей будови окремих ділянок організму людини і проведення оперативних втручань на них. Знання, які отримують студенти з топографічної анатомії та оперативної хірургії,

відіграють важливу роль у вивченні дисциплін хірургічного профілю (загальна хірургія, торакальна, абдомінальна хірургія тощо) і споріднених з ними дисциплін (медичина надзвичайних ситуацій тощо) [1, 2].

«Медицина надзвичайних ситуацій» вивчається студентами 2-го курсу медичного та 4-го курсу стоматологічного факультетів і базується на знаннях з оперативної хірургії та топографічної анатомії, закладає основи вивчення студентами військової хірургії, військової терапії, військової епідеміології тощо. Програма включає основи теоретичних знань і практичних навичок з організації і проведення лікувально-евакуаційних заходів, а також надання першої медичної допомоги при надзвичайних ситуаціях природного, техногенного та соціально-політичного характеру [3–5].

Навчальна дисципліна «цивільний захист» вивчається студентами 4-го курсу медичного факультету та 5-го – стоматологічного факультету. Ця навчальна дисципліна базується на знаннях з медицини надзвичайних ситуацій, патоморфології і патофізіології, створює засади для наступного успішного засвоєння практичних навичок з клінічних дисциплін та їх

© О.М. Проніна, В.В. Шевченко, С.І. Данильченко, 2014

застосування в складних умовах надзвичайної ситуації мирного та воєнного часу [6–8].

Отже, вимальовується чіткий взаємозв'язок між дисциплінами, що вивчаються на кафедрі, та стають зрозумілими засади їх інтеграції.

Обговорення на кафедральних методичних засіданнях особливостей викладання для студентів теоретичного матеріалу предметів «медицина надзвичайних ситуацій» і «цивільний захист» сприяло подальшому вдосконаленню подання матеріалу з оперативної хірургії та топографічної анатомії за принципом «клінічної анатомії», тобто обговорення тем споріднених дисциплін блоками дозволяє усвідомити їх взаємозв'язок та подальше використання знань про особливості топографо-анатомічної будови людини, на яких ґрунтується формування необхідних у практиці лікаря професійних навичок [2, 9].

Наприклад, «Топографічна анатомія судин і нервів кінцівок» – «Перша медична допомога. Зупинка зовнішньої кровотечі»; «Топографо-анатомічні особливості опорно-рухового апарату людини» – «Перша медична допомога. Транспортна іммобілізація».

Практичні заняття на кафедрі медицини надзвичайних ситуацій з оперативною хірургією та топографічною анатомією проводяться з використанням тестових і ситуаційних завдань для перевірки початкового та заключного рівнів знань. Кількість варіантів достатня для того, щоб кожен студент одержував індивідуальне завдання. Завдання оновлюються згідно з вимогами часу [1].

Належна увага приділяється також профілізації знань. Так, розробка і застосування спеціального протигазу для поранених у голову можливі тільки після вивчення складної топографо-анатомічної будови ділянок голови (кровопостачання, іннервація, клітинні простори, особливості скелету обличчя) [10].

Творча співпраця викладачів кафедри, що викладають різні дисципліни одним і тим самим студентам декілька років поспіль, розширює можливості для індивідуалізації роботи зі студентами, своєчасного виявлення серед них невстигаючих і кращих, залучення останніх до наукової роботи в студентському науковому гуртку.

Досягненнями кафедри слід вважати видані практикуми з топографічної анатомії і оперативної хірургії англійською мовою та навчально-методичний посібник для студентів, які навчаються за спеціальністю «Лікувальна справа» та «Педіатрія», що допомагають більш

глибоко опанувати навчальний матеріал, практичні навички та підвищити загальний рівень підготовки з предмету [3].

Контроль знань студентів проводиться на кафедрі за допомогою тестів в умовах комп'ютерного класу.

На базі кафедри медицини надзвичайних ситуацій з оперативною хірургією та топографічною анатомією створено міжкафедральний навчально-практичний тренінговий центр з медицини надзвичайних ситуацій та надання екстреної медичної допомоги, який плідно працює вже протягом року. Використання новітніх технологій навчання сприяє візуалізації навчального матеріалу та скорочує для студентів час оволодіння практичними навичками. Відпрацьовування практичних навичок з серцево-легеневої реанімації на фантомі не тільки полегшує процес навчання з медицини надзвичайних ситуацій для викладачів і студентів, але й наглядно ілюструє, як може змінюватися процес надання невідкладної допомоги в залежності від топографо-анатомічних особливостей будови грудної клітки та грудної порожнини, шиї та органів шиї, серця, магістральних судин, дихальних шляхів, скелету в конкретної людини, тобто ще раз наглядно ілюструє базові знання з клінічної анатомії та підвищує мотивацію до вивчення оперативної хірургії та топографічної анатомії [11].

Таким чином, викладання в умовах кафедри медицини надзвичайних ситуацій з оперативною хірургією та топографічною анатомією декількох навчальних дисциплін вимагає від викладачів постійного вдосконалення навчального процесу, одночасно полегшуючи цей обов'язок можливістю безпосереднього спілкування та обміну досвідом, зокрема під час методичних кафедральних засідань, та роботі у позааудиторний час над створенням нової методичної документації відповідно до вимог інтеграції вітчизняної вищої освіти до Європейського освітнього середовища.

Досвід послідовного викладання дисциплін «оперативна хірургія та топографічна анатомія», «медицина надзвичайних ситуацій», «цивільний захист» в умовах однієї кафедри свідчить про підвищення якості їх професійної підготовки, що досягнута шляхом інтеграції та профілізації дисциплін, і є яскравою демонстрацією базових знань з клінічної анатомії в умовах міжкафедрального навчально-практичного тренінгового центру з медицини надзвичайних ситуацій та надання екстреної медичної допомоги.

Література

1. Науково-педагогічний підхід до викладання топографічної анатомії та оперативної хірургії серед студентів-іноземців медичного факультету / О.М. Проніна, А.М. Білич, С.І. Данильченко [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2 (37). – С. 148–149.
2. Впровадження клінічних напрямків у навчальний процес із топографічної анатомії та оперативної хірургії на стоматологічному факультеті / О.М. Проніна, А.М. Білич, С.І. Данильченко [та ін.] // Європейський вибір – невід'ємна складова розвитку вищої медичної освіти України : матер. навч.-метод. конф. – Полтава, 2013. – С. 162–163.
3. Шевченко В.В. Проблеми викладання дисциплін «медицина надзвичайних ситуацій» та «цивільний захист» під час інтеграції закладів вищої освіти до Європейського освітнього середовища / В.В. Шевченко // Проблеми інтеграції національних закладів вищої освіти до Європейського освітнього середовища : зб. матер. Міжнар. наук.-метод. конф. Т. 3 «Проблеми гуманітарної та мовної підготовки студентів». – Харків, ХНАДУ, 29–31 жовтня 2012 р. – Харків, 2012. – С. 123–125.
4. Шевченко В.В. Можливості удосконалення англомовного навчання іноземних студентів з дисциплін «Медицина надзвичайних ситуацій» та «Цивільний захист» в умовах інтеграції вищої освіти до Європейського освітнього середовища / В.В. Шевченко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2 (37). – С. 193–195.
5. Шевченко В.В. Проблеми викладання дисципліни «Цивільний захист» іноземним студентам з англомовною формою навчання / В.В. Шевченко // Європейський вибір – невід'ємна складова розвитку вищої медичної освіти України : матер. навч.-метод. конф. – Полтава, 2013. – С. 220–222.
6. Характеристика аварій на хімічно-небезпечних об'єктах / А.Ю. Дубицький, Л.П. Чепкий, І.О. Семенов [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 1999. – № 2. – С. 14–17.
7. Смирнов И.А. Медицинское обеспечение населения, пострадавшего от террористических актов / И.А. Смирнов // Военно-медицинский журнал. – 2004. – № 2. – С. 12–17.
8. Шевченко В.В. Навчально-методичні питання викладання дисципліни «цивільний захист» / В.В. Шевченко // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип. 2, Т. 1. – С. 32–33.
9. Проблеми мовної підготовки студентів-медиків на кафедрі оперативної хірургії і топографічної анатомії / О.М. Проніна, А.М. Білич, С.І. Данильченко [та ін.] // Проблеми інтеграції національних закладів вищої освіти до Європейського освітнього середовища : зб. матер. Міжнар. наук.-метод. конф. Т. 3 «Проблеми гуманітарної та мовної підготовки студентів». – Харків, ХНАДУ, 29–31 жовтня 2012 року. – Харків, 2012. – С. 96–97.
10. Шевченко В.В. Питання викладання дисципліни «цивільний захист» студентам стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів України / В.В. Шевченко // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9 (3), додаток. – С. 99–100.
11. Храпак В.В. Екотоксикологічні аспекти хімічних катастроф / В.В. Храпак // Актуальні проблеми екології та токсикології. Ч. 2. – К., 1998. – С. 293–300.

Е.Н. Пронина, В.В. Шевченко, С.І. Данильченко

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ НА КАФЕДРЕ МЕДИЦИНЫ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ С ОПЕРАТИВНОЙ ХИРУРГИЕЙ И ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ АНАТОМИЕЙ

Преподавание нескольких учебных дисциплин требует от преподавателей постоянного совершенствования учебного процесса, одновременно облегчая эту обязанность возможностью непосредственного общения и обмена опытом, в том числе во время методических кафедральных заседаний и при работе во внеаудиторное время над созданием новой методической документации согласно требованиям интеграции отечественного высшего образования в Европейскую образовательную среду. Опыт последовательного преподавания дисциплин «оперативная хирургия и топографическая анатомия», «медицина чрезвычайных ситуаций», «гражданская оборона» в условиях одной кафедры свидетельствует о повышении качества их профессиональной подготовки, достигнутой путем интеграции и профилизации дисциплин.

Ключевые слова: клиническая анатомия, оперативная хирургия и топографическая анатомия, медицина чрезвычайных ситуаций, гражданская оборона.

О.М. Pronina, V.V. Shevchenko, S.I. Danilchenko

SPECIFICS OF TEACHING CLINICAL ANATOMY AT THE DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE WITH OPERATIVE SURGERY AND TOPOGRAPHIC ANATOMY

Teaching of a few educational disciplines in the conditions of one department requires permanent perfection of educational process from teachers, simultaneously facilitating this duty possibility of direct intercourse and exchange experience in particular during the methodical cathedral meetings and to work in out of audience time above creation of new methodical document in accordance with the requirements of integration of domestic higher education to the European educational environment. Experience of the successive teaching of disciplines is «operative surgery and topographical anatomy», «medicine of extraordinary situations», «civil defence» in the conditions of one department testifies to upgrading them professional preparation which is attained integration and profiling of disciplines.

Key words: clinical anatomy, operative surgery and topographical anatomy, medicine of extraordinary situations, civil defence.

Поступила 30.05.14

ЮВІЛЕЇ

ЮВІЛЕЙНА КОНФЕРЕНЦІЯ

24–26 вересня в Харківському національному медичному університеті відбулася Всеукраїнська мультидисциплінарна конференція з міжнародною участю «Клінічна анатомія на сучасному етапі розвитку. Завдання, можливості та перспективи», присвячена 130-річчю заснування кафедри оперативної хірургії і топографічної анатомії (ОХТА) та 210-річчю заснування Харківського національного медичного університету (конференція внесена до Реєстру з'їздів МОЗ України за № 153). Серед розглянутих питань були наступні:

1. Клінічна анатомія на сучасному етапі розвитку.
 2. Індивідуальна анатомічна мінливість людини.
 3. Застосування сучасних методів дослідження та обробки інформації для планування оперативних втручань (анатомія живої людини).
 4. Дослідження топографії внутрішніх органів оперованої людини.
 5. Особливості викладання клінічної анатомії в умовах Болонського процесу.
- Закінчилася конференція нарадою завідувачів кафедр.

У конференції взяли участь представники усіх областей західної, центральної та південної України – Чернівецької, Вінницької, Київської, Полтавської, Запорізької, Дніпропетровської, Миколаївської та інших. Також були присутні представники ХНМУ з кафедр анатомії людини, судової медицини, патоморфології та оперативної хірургії і топографічної анатомії. Відкрив конференцію проректор з наукової роботи ХНМУ проф. В.В. М'ясоєдов, який привітав делегатів і підкреслив важливість клінічної анатомії і оперативної хірургії у справі підготовки кваліфікованих лікарів. Після привітань керівників делегацій з доповіддю виступив завідувач кафедри ОХТА проф. В.Г. Дуденко. На сесійних засіданнях було заслухано 40 цікавих доповідей, в яких висвітлено результати наукових досліджень, проведених на кафедрах ОХТА вищих навчальних закладів України та Росії. На конференції була прийнята резолюція.

Резолюція

Процес об'єднання Європи супроводжується формуванням єдиного як економічного, так і освітянського та наукового простору, розробкою єдиних критеріїв і стандартів у цій сфері в масштабах усього континенту. В провідних європейських ВНЗ і навчальних закладах США відводиться значна кількість годин на вивчення клінічної анатомії. Так, в програмі медичного факультету Кембриджського університету на вивчення дисципліни виділено 120 годин лекцій і практичних занять на 3-му курсі. Особливо важливим є здійснення спільних наукових, культурних, освітніх та інших проектів, залучення українських вчених і фахівців до загальноєвропейських програм наукових досліджень. Враховуючи інтеграцію України в Європейський освітній процес, учасники конференції – завідувачі кафедр оперативної хірургії та топографічної анатомії, постановили.

1. Змінити назву дисципліни з «Оперативна хірургія і топографічна анатомія» на «Клінічна анатомія та оперативна хірургія», враховуючи прийняту термінологію в Європейських університетах, що відповідає сучасному рівню вищої медичної освіти.

2. Повністю відокремити у медичних ВНЗ України самостійну дисципліну та кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії, враховуючи багаторічний досвід, традиції вітчизняної медичної освіти та спадщину геніального вченого і хірурга М.І. Пирогова.

3. Ввести до переліку наукових спеціальностей шифр спеціальності «Клінічна анатомія та оперативна хірургія».

4. Вдосконалити навчальну програму післядипломної освіти з дисципліни «Клінічна анатомія та оперативна хірургія» для лікарів-інтернів хірургічного профілю. Враховуючи реформу медицини та необхідність надання екстреної медичної допомоги сімейними лікарями, ввести цикл з дисципліни «Клінічна анатомія та оперативна хірургія» для лікарів-інтернів за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина».

5. Передбачити передатестаційний цикл з дисципліни «Клінічна анатомія та оперативна хірургія» для лікарів хірургічного профілю та сімейних лікарів.

6. Розроблений навчальний план і програму дисципліни «Клінічна анатомія та оперативна хірургія» обговорити та затвердити на засіданні завідувачів кафедр оперативної хірургії та топографічної анатомії на базі опорної кафедри Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

7. Довести до відома МОЗ і МОН України резолюцію та розроблені вченими України програми для впровадження в навчальний та науковий процес.

*Завідувач кафедри оперативної хірургії
та топографічної анатомії ХНМУ
проф. В.Г. Дуденко*

ПРОФЕССОР В.Ф. МАТВЕЕВА (К 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Вера Федоровна Матвеева родилась 16 июня 1904 года в г. Киеве. Ее отец – Федор Павлович Матвеев, был владельцем клиники, где работал хирургом. Вера Федоровна получила прекрасное образование. Она росла в творческой обстановке, что сказалось на ее сценической привязанности. Она с детских лет мечтала стать актрисой, или танцовщицей. Одаренная девочка успешно участвовала в различных танцевальных мероприятиях и конкурсах, прекрасно пела, занималась балетом. Однако желание родителей продолжить семейную традицию заставило В.Ф. Матвееву поступить в Киевский медицинский институт, по окончании которого в 1925 г. она получила специальность врача акушера-гинеколога.

Вера Федоровна работала ординатором акушерско-гинекологического отделения Киевского окружного госпиталя. С 1927 по 1935 г. она ассистент кафедры акушерства и гинекологии Киевского института усовершенствования врачей.

В 1935 г. Вера Федоровна переезжает в г. Харьков, где продолжает работать ассистентом кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Харьковского медицинского института (ХМИ), занимается наукой, совершенствует свое врачебное мастерство. В 1939 г. В.Ф. Матвеева успешно защитила кандидатскую диссертацию.

В годы Великой Отечественной войны Вера Федоровна, как и многие медики, ушла на фронт, была начальником медицинской части и отделения эвакогоспиталя. После возвращения с фронта в 1946 г. защищает докторскую диссертацию и в 1947 г. занимает должность доцента, а в 1953 становится профессором и заведующей кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и санитарно-гигиенического факультетов ХМИ.

С 1952 по 1956 г. В.Ф. Матвеева была деканом педиатрического факультета. Позднее – заместителем директора Харьковского медицинского института по учебной работе, секретарем совета профессоров лечебного факультета и секретарем Харьковского общества акушеров-гинекологов, руководила научным студенческим кружком, была членом месткома ХМИ.

Вера Федоровна отличалась необыкновенным трудолюбием, работоспособностью, широким диапазоном научных интересов. Она разработала комплексные методы оживления новорожденных, сконструировала кислородную микропалатку для их выхаживания, одна из первых в Советском Союзе применила при оживлении новорожденных аппаратное искусственное дыхание и метод церебральной гипотермии. Ею предложен метод освобождения дыхательных путей новорожденного от слизи и околоплодных вод сразу после рождения туловища.



В.Ф. Матвеева на фронте
в должности начальника
медицинской части

Большой вклад внесен В.Ф. Матвеевой в разработку таких актуальных проблем, как лечение послеродового и послеабортного сепсиса, профилактика гипоксии плода и асфиксии новорожденного, что способствовало снижению материнских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности. За ряд научных работ по проблеме асфиксии плода и новорожденного она удостоена серебряной медали ВДНХ СССР.

На протяжении многих лет Вера Федоровна изучала вопросы психопрофилактического обезболивания родов, этиологии, патогенеза, клиники и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. Ею разработана схема лечения различных форм и стадий воспалительных процессов гениталий.

Вера Федоровна Матвеева была опытным клиницистом, блестящим хирургом, всегда уделяла большое внимание пациентам и лечебной работе.

Будучи прекрасным педагогом, обладала необыкновенным даром в простой, доходчивой форме излагать самые трудные вопросы. У нее учились лекторскому мастерству преподаватели на протяжении многих лет.

Вера Федоровна отличалась большой работоспособностью и принципиальностью, была скромной, искренней, объективно оценивая каждого сотрудника, всегда помогала их профессиональному росту и овладению врачебным мастерством.

В.Ф. Матвеева оказывала большую помощь органам здравоохранения Харькова и области. На протяжении многих лет она являлась председателем Харьковского городского совета по вопросам родовспоможения, заместителем председателя Харьковского областного общества акушеров-гинекологов, членом правления Всесоюзного и Украинского общества акушеров-гинекологов, членом Проблемной комиссии при Министерстве здравоохранения УССР, членом совета по родовспоможению и гинекологической помощи Министерства здравоохранения УССР и Харьковского областного отдела здравоохранения.

Вера Федоровна на протяжении ряда лет выполняла обязанности областного акушера-гинеколога и главного врача Харьковской областной клинической больницы, регулярно выезжала в районы Харьковской области для проведения организационной, консультативной и лечебной работы.

Вера Федоровна Матвеева была хорошо известна в кругах медицинской общности Украины; она неоднократно выступала в качестве ведущего докладчика на всесоюзных и республиканских конференциях и съездах, была прекрасным оратором, ее лекции пользовались большим успехом как в студенческой, так и во врачебной аудитории.

Ее, прекрасного педагога, горячо любили студенты и высоко ценили коллеги, она сочетала качества замечательного человека, доброжелательного, но вместе с тем и требовательного учителя.

Профессор В.Ф. Матвеева подготовила четырех докторов и 19 кандидатов медицинских наук, была автором 80 научных работ.

Длительное время она была членом редакционного совета журналов «Акушерство и гинекология» и «Педиатрия, акушерство и гинекология».

Заслуги Веры Федоровны Матвеевой, врача, педагога, ученого и общественного деятеля, отмечены правительственными наградами – орденом «Знак Почета» и многими медалями.

Уйдя на заслуженный отдых, Вера Федоровна оставалась консультантом клиники, старшим наставником и товарищем, всегда оказывала помощь в многогранной работе кафедры.

Вера Федоровна Матвеева ушла из жизни в 1979 году после тяжелой, продолжительной болезни, но светлая память о ней всегда будет жить в сердцах ее учеников, сотрудников и друзей.



В.Ф. Матвеева с сотрудниками кафедры (третья справа, рядом проф. В.И. Грищенко, доц. В.В. Кислица)



В.Ф. Матвеева во время консультативного приема больных

Проф. ХНМУ И.Ю. Кузьмина

К СВЕДЕНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ ЖУРНАЛА

ПОПРАВКА К СТАТЬЕ

В предыдущем номере журнала («Экспериментальна і клінічна медицина». – 2014. – № 3 (64). – С. 91–94) в статье В.Д. Марковского, И.В. Сорокиной, М.С. Мирошниченко, О.Н. Пли-тенъ, А.С. Шапкина «ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПОКСИИ НА КОЛИЧЕ-СТВО КРЫСЯТ В ПОМЕТЕ И НА ИХ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ») допущена ошибка: в таблице показатели, относящиеся ко 2-й группе, относятся к 3-й группе, и наоборот, т. е. правильный вариант следующий:

Соматометрические показатели крысят

Группа	Масса тела, $\times 10^{-3}$ кг	Длина тела, $\times 10^{-2}$ м	Длина хвоста, $\times 10^{-2}$ м
1-я			
новорожденные	6,470 \pm 0,085	5,620 \pm 0,064	1,940 \pm 0,052
плоды	4,930 \pm 0,078	4,580 \pm 0,027	1,410 \pm 0,028
2-я			
новорожденные	5,900 \pm 0,054*	5,360 \pm 0,060**	1,720 \pm 0,039**
плоды	3,430 \pm 0,049*	3,580 \pm 0,040*	1,260 \pm 0,037**
3-я новорожденные	6,400 \pm 0,056*	5,680 \pm 0,075*	1,880 \pm 0,031*
4-я новорожденные	5,950 \pm 0,054*	5,390 \pm 0,027**	1,730 \pm 0,056**

Примечание. * $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; достоверно по отношению к 1-й группе.

Авторы приносят свои извинения за допущенную ошибку.