

# ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТИМУСА В ДИНАМИКЕ ПЕРВИЧНО ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

*Н.А. Клименко, С.В. Татарко, И.В. Сорокина*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Изучено морфофункциональное состояние тимуса в динамике первично хронического воспаления у крыс. Установлено, что при первично хроническом воспалении менее выражена, чем при вторично хроническом, акцидентальная трансформация и более выражены гиперплазия тимуса, апоптоз тимоцитов, макрофагальная реакция ткани органа и продукция коллагенов III и IV типов. Со стороны Т-системы хелперная активность увеличена, а не снижена, менее выражена супрессорная активность.

**Ключевые слова:** *первично хроническое воспаление, тимус, гистологическая структура, иммуногистохимический статус лимфоидной популяции.*

Ранее нами было изучено морфофункциональное состояние тимуса в динамике острого инфекционного и вторично хронического воспаления у крыс [1, 2]. Показано, что со стороны тимуса механизмы хронизации воспаления состоят в менее выраженной и продолжительной акцидентальной трансформации (АТ), наличии ранней пролиферации лимфоцитов вплоть до развития фолликулярной гиперплазии тимуса, сохраняющейся до конца исследования (28-х суток), более выраженном апоптозе тимоцитов, качественных изменениях в Т-лимфоцитарной реакции органа (меньшей хелперной активности и большей — супрессорной), появлении фибриноидных изменений стромально-сосудистого компонента.

В то же время в целях дальнейшего изучения механизмов хронизации воспаления необходимо исследование реакции тимуса в динамике первично хронического воспаления, которое может рассматриваться как аналог уже сформировавшегося вторично хронического процесса [3].

Цель исследования — изучить морфофункциональное состояние тимуса в динамике первично хронического воспаления у крыс.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Контролем служили интактные

животные. Первично хроническое гранулематозное воспаление вызывали у крыс опытных групп введением в область бедра сефадекса А-25 в дозе 1 мг в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [4].

Начиная с 6-го часа и по 28-е сутки воспаления исследовали тимус на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм с помощью обзорной окраски гематоксилин-эозином, по ван Гизон (выявление коллагенизации), PAS-реакции (на нейтральные мукополисахариды), реакции Хейла (на гликозаминопротеогликаны), по Фельгену–Россенбеку (на ДНК), по Браше (на РНК) [5]. Иммуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм прямым методом Кунса по методике Brostman [6]. Иммунные клетки и иммуноглобулины дифференцировали с помощью крысиных моноклональных антител (МКА), меченных ФИТЦ, к антигенам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD4 (Т-лимфоциты-хелперы), CD8 (Т-лимфоциты-супрессоры), CD45RA (В-лимфоциты), ED1 (макрофаги), а также к IgE, IgG и IgM («Serotec», Великобритания). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Результаты исследования статистически обработаны.

**Результаты и их обсуждение.** Через 6 ч — 1 сут от начала воспаления гистологическое строение тимуса практически соответствует таковому в контроле (интактные крысы). Дольки тимуса хорошо определяются, между ними выявляются тонкие соединительнотканые прослойки. В дольках сохраняется преобладание мозгового вещества над корковым (табл. 1). При этом плотность тимоцитов в коре выше, чем в мозговом веществе. Показатели как плотности тимоцитов в соответствующих зонах долек, так и относительных объемов коры и мозгового вещества практически не отличаются от таковых в контроле. Выявляется лишь незначительная тенденция к понижению плотности как кортикальных, так и медуллярных тимоцитов. Также, как и в контроле, отмечаются единичные мелкие дольки, в которых разделение на кору и мозговое вещество отсутствует.

Во внутренней зоне коры располагаются мелкие, средние и крупные лимфоциты. Апоптозный индекс не превышает таковой в контроле. Картина «звездного неба», или «дырчатого просветления», определяется не во всех наблюдениях.

В мозговом веществе преобладают малые лимфоциты. Интенсивность гистохимических реакций на РНК в цитоплазме и на ДНК в ядре соответствует контрольным показателям.

Эпителиальный компонент как коркового, так и мозгового вещества выявляется хорошо при окраске по ван Гизон, а также иммуногистохимическим методом с МКА к коллагенам I, III и IV типов. Степень его развития соответствует контрольной. Тимические тельца немногочисленные, мелкие.

Внутридольковые периваскулярные пространства (ВПП) тонкие, в их составе не-

*Таблица 1. Морфометрическая характеристика тимуса в динамике первично хронического воспаления у крыс ( $M \pm t$ )*

Срок исследования	Плотность тимоцитов в 1 мм <sup>2</sup> площади, экз.		Относительный объем, %	
	кора	мозговое вещество	кора	мозговое вещество
Контроль	13425,0±112,0	10385,0±109,0	44,0±13,0	56,0±18,0
6 часов	13345,0±121,0	10368,0±112,0	45,0±12,0	55,0±14,0
1-е сутки	13294,0±116,0	10574,0±124,0	45,0±9,0	55,0±13,0
2-е сутки	13254,0±108,0	10864,0±108,0 <sup>#</sup>	46,0±15,0	54,0±17,0
3-е сутки	13641,0±134,0	10798,0±112,0*	49,0±9,0	51,0±11,0
5-е сутки	13879,0±124,0*	10765,0±134,0*	53,0±11,0	47,0±12,0
7-е сутки	15326,0±144,0 <sup>@</sup>	11832,0±127,0 <sup>@</sup>	58,0±10,0	42,0±8,0
10-е сутки	19345,0±146,0 <sup>@</sup>	13222,0±110,0 <sup>@</sup>	66,0±19,0	34,0±5,0
14-е сутки	19356,0±120,0 <sup>@</sup>	13324,0±138,0 <sup>@</sup>	64,0±12,0	36,0±6,0
21-е сутки	19394,0±115,0 <sup>@</sup>	13397,0±184,0 <sup>@</sup>	63,0±11,0	37,0±8,0
28-е сутки	19423,0±151,0 <sup>@</sup>	13432,0±118,0 <sup>@</sup>	63,0±15,0	47,0±13,0

*Примечания:* Здесь и в табл. 2: 1. Достоверно при сравнении с контролем: \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; @  $p < 0,001$ . 2.  $n = 6$ .

Незначительно расширена субкапсулярная зона, представленная 3–4 рядами крупных клеток с умеренно эозинофильной цитоплазмой и базофильным ядром. В цитоплазме этих клеток выявляется, как правило, яркая пиронинофилия (реакция Браше на РНК), а в ядрах — слабоположительная реакция Фельгена–Россенбека на ДНК. Указанное соотношение, а именно: высокая интенсивность реакции Браше в цитоплазме и слабая — Фельгена–Россенбека в ядре, свидетельствует о высоком уровне метаболических процессов в клетках [8]. Последнее характерно для лимфобластов.

много увеличилась относительно контроля популяция макрофагов. Иммуногистохимически коллаген IV типа выявляется в виде свечения линейного характера в базальных мембранах сосудов и базальной мембране собственно паренхимы тимуса.

Как в коре, так и в мозговом веществе преобладали Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8). В периваскулярных пространствах выявлялись В-лимфоциты (CD45RA) и единичные клетки с IgM и IgG.

Ко 2-м суткам в тимусе уже заметно проявляются признаки AT I–II фаз в виде картины «звездного неба» в коре [9] на фоне

уменьшения плотности кортикальных тимочитов и, наоборот, достоверного увеличения плотности медуллярных тимочитов (табл. 1). Кроме того, со стороны лимфоидного компонента тимуса усиливаются апоптозные изменения. При этом апоптозный индекс имеет тенденцию к повышению относительно контроля. Относительные объемы коры и мозгового вещества при этом близки к контрольным показателям.

На 3-и сутки в большинстве наблюдений сохраняется описанная гистологическая картина.

На 5-е сутки выявляются признаки нарастания пролиферативной активности, в первую очередь лимфоидного компонента коры, что проявляется достоверным увеличением плотности кортикальных тимочитов и значительным повышением относительного объема коры (табл. 1). При этом относительный объем коры превышает относительный объем мозгового вещества, тогда как в норме отмечается обратная картина. Также повышена плотность медуллярных тимочитов. Анализ интенсивности гистохимических реакций, выявляющих нуклеиновые кислоты в клетке, позволяет говорить о высоком уровне метаболических процессов в большинстве лимфоцитов как коры, так и мозгового вещества. Обращает на себя внимание незначительно повышенный относительно контроля индекс апоптоза лимфоцитов. Несмотря на это в тимусе сохраняется высокая плотность тимочитов в обеих зонах, что наряду с напряженными метаболическими процессами свидетельствует в пользу повышенной пролифератив-

ной активности лимфоидного компонента.

Среди лимфоцитов коры и мозгового вещества выявлены CD3, CD4, CD8.

В связи с высокой плотностью лимфоцитов эпителиальный компонент как в коре, так и в мозговом веществе при окраске гематоксилин-эозином определяется с трудом. Использование иммуногистохимических реакций с МКА к коллагену IV типа базальных мембран, а также к интерстициальным коллагенам I и III типов позволяет четко выявить стромально-сосудистый и эпителиальный компоненты. Выявляется небольшое расширение периваскулярных пространств как в коре, так и в мозговом веществе вследствие их густоклеточности. Интерстициальные коллагены в строме представлены в виде слабого или умеренного свечения коллагена как I типа, так и III. При этом заметно преобладание коллагена III типа. В составе ВПП преобладает коллаген IV типа.

К 10-м суткам эксперимента описанные признаки нарастания пролиферативной активности выражены еще больше. При этом достоверно увеличена плотность как кортикальных, так и медуллярных тимочитов (табл. 1). Отмечается увеличение относительного объема коры и уменьшение — мозгового вещества (табл. 1). Показатель апоптоза лимфоцитов остается высоким. В лимфоидной популяции в целом уровень метаболических процессов расценивается как высокий. Усредненный показатель оптической плотности РНК в цитоплазме клеток составил +++++, а ДНК в ядрах — ++-+++. Существенные особенности эпителиального

Таблица 2. Относительные объемы основных клонов иммунных клеток в тимусе

Срок исследования	Клетки, экспрессирующие			
	CD3	CD4	CD8	CD45RA
Контроль	81,00±5,00	64,00±3,50	36,00±2,40	2,00±0,21
6 часов	80,00±4,95	64,00±3,55	37,00±2,50	2,00±0,17
1-е сутки	81,00±4,94	65,00±3,60	37,00±2,50	2,50±0,20
2-е сутки	80,00±4,65	64,00±3,55	38,00±2,30	2,80±0,10 <sup>#</sup>
3-е сутки	82,00±4,90	66,00±3,80	38,00±2,55	2,50±0,10
5-е сутки	80,00±5,05	66,00±3,85	39,00±2,20	2,70±0,15*
7-е сутки	81,00±4,70	65,00±3,54	37,00±2,30	2,00±0,13
10-е сутки	82,00±4,70	64,00±3,55	38,00±2,05	2,40±0,14
14-е сутки	81,00±5,00	65,00±3,30	37,00±2,15	2,50±0,20
21-е сутки	81,00±4,94	66,00±3,50	38,00±2,20	2,00±0,16
28-е сутки	82,00±5,05	65,00±3,55	36,00±2,20	2,00±0,17

и стромально-сосудистого компонентов тимуса не выявляются. Тельца вилочковой железы очень мелкие, малочисленные.

Гиперпластические процессы со стороны лимфоидного компонента сохраняются до 28-х суток. При этом плотность лимфоцитов как в коре, так и в мозговом веществе долек продолжает увеличиваться (табл. 1), тогда как относительный объем коры относительно такового на 10-е сутки немного уменьшается, а мозгового вещества, наоборот, — увеличивается (табл. 1), возможно, вследствие незначительно усиливающегося апоптоза кортикальных и медуллярных тимоцитов. Апоптотный индекс превышает не только контрольный показатель, но и таковой на 10-е сутки эксперимента. По-видимому, усиление апоптоза является проявлением компенсаторно-приспособительной реакции лимфоидного компонента тимуса в условиях нарастающей его пролиферативной активности. Последняя обусловлена характером антигенного воздействия на организм. При иммуногистохимическом исследовании выявляется преобладание в стромальном компоненте тимуса коллагена III типа и незначительное количество зрелого коллагена I типа. Указанное свидетельствует об активизации коллагенопродукции фибробластами интерстициального компонента тимуса, поскольку коллаген III типа в отличие от коллагена I типа является молодым интерстициальным коллагеном, и, как принято полагать, именно коллаген III типа способен созревать в коллаген I типа. В ВПП отмечается очаговое усиление свечения коллагена IV типа.

Таким образом, при первично хроническом воспалении в тимусе с 6-го часа до 2-х суток отмечаются признаки АТ железы I и II фаз, что является реакцией тимуса в ответ на антигенное воздействие, связанное с альтерацией в очаге воспаления. Начиная с 3-х суток развертывание АТ прекращается, а со стороны лимфоидного компонента тимуса начинают проявляться напряженные пролиферативные реакции, интенсивность которых продолжает нарастать вплоть до 28-х суток. Активной пролиферации тимоцитов сопутствует усиление апоптоза этих клеток, который максимально напряжен к концу эксперимента и рассматривается нами как проявление компенсаторно-приспособительной реакции, направленной на стабилизацию лимфоидного компонента тимуса в условиях нарастающей пролиферативной активности. Со стороны интерстициального компонента тимуса выявляются признаки усиления продукции коллагена III типа в строме железы и коллагена IV типа в составе ВПП. В то же время усиление продукции интерстициального коллагена III типа в дальнейшем может привести к развитию склеротических изменений в тимусе, а усиление продукции коллагена IV типа в составе ВПП может проявиться в дальнейшем в виде нарушения процессов миграции иммунных клеток в железу.

При количественном иммуногистохимическом исследовании тимуса установлено, что экспрессия CD3<sup>+</sup>-клеток во все сроки эксперимента была близкой к исходной (табл. 2). Отмечалась тенденция к повышению количества CD4<sup>+</sup>-клеток на 1-е, 3-и-

*в динамике первично хронического воспаления у крыс, (M±m) %*

рецепторы		Имуноглобулинпродуцирующие клетки		
ED1	CD4/CD8	E	G	M
4,00±0,22	1,70±0,07	—	0,50±0,01	0,30±0,01
4,50±0,20	1,72±0,08	—	0,40±0,01 <sup>@</sup>	0,20±0,02 <sup>@</sup>
7,00±0,30 <sup>@</sup>	1,75±0,09	—	0,60±0,02 <sup>@</sup>	0,35±0,01 <sup>@</sup>
9,00±0,45 <sup>@</sup>	1,68±0,07	—	0,60±0,02 <sup>@</sup>	0,40±0,015*
11,00±0,60 <sup>@</sup>	1,70±0,07	—	0,60±0,03 <sup>#</sup>	0,50±0,03 <sup>@</sup>
11,00±0,55 <sup>@</sup>	1,69±0,08	0,100±0,001 <sup>@</sup>	0,50±0,02 <sup>@</sup>	0,60±0,04 <sup>@</sup>
10,00±0,70 <sup>@</sup>	1,75±0,06	0,100±0,001 <sup>@</sup>	0,70±0,02 <sup>@</sup>	0,40±0,02 <sup>@</sup>
9,00±0,54 <sup>@</sup>	1,68±0,07	0,200±0,002 <sup>@</sup>	0,60±0,02 <sup>@</sup>	0,50±0,04 <sup>@</sup>
9,50±0,47 <sup>@</sup>	1,70±0,07	0,200±0,002 <sup>@</sup>	0,55±0,01 <sup>@</sup>	0,45±0,01 <sup>@</sup>
9,50±0,60 <sup>@</sup>	1,73±0,08	0,100±0,001 <sup>@</sup>	0,50±0,02 <sup>@</sup>	0,40±0,01 <sup>@</sup>
7,00±0,40 <sup>@</sup>	1,80±0,06	0,100±0,002 <sup>@</sup>	0,60±0,01 <sup>@</sup>	0,40±0,03 <sup>#</sup>

7-е сутки и в период с 14-х по 28-е сутки с максимумами на 3-и, 5-е и 21-е сутки. Количество  $CD8^+$ -клеток также было немного повышено с 6-го часа до 21-х суток с максимумом на 5-е. Экспрессия  $CD45RA^+$ -клеток была повышена на 1–5-е и 10–14-е сутки, достоверно — на 2-е и 5-е сутки. Содержание  $ED1^+$ -клеток было достоверно повышено с 1-х суток и до конца исследования с пиками на 3-и и 5-е сутки. Иммунорегуляторный индекс ( $CD4/CD8$ ) колебался незначительно, повышаясь на 1, 7, 21 и 28-е сутки.

$IgE^+$ -клетки отсутствовали в контроле и в период с 6-го часа по 3-и сутки и обнаруживались с 5-х до 28-х суток (табл. 2). Количество  $IgG^+$ - и  $IgM^+$ -клеток было достоверно снижено на 6-й час и повышено — с 1-х суток и до окончания эксперимента с пиками, соответственно, на 7-е и 5-е сутки.

Указанные изменения отличались от обнаруженных при вторично хроническом воспалении, для которого характерно развитие АТ II–III фаз ко 2–3-м суткам, после чего с 3-х суток наблюдается пролиферация лимфоидного компонента, а к 10-м суткам развивается фолликулярная гиперплазия коры и мозгового вещества и к 28-м суткам интенсивность пролиферативных процессов немного снижается. В то же время при первично хроническом воспалении с 6-го часа и до 2-х суток включительно в тимусе выявляются признаки АТ I–II фаз, а с 3-х суток активизировались процессы пролиферации лимфоидного компонента как в коре, так и в мозговом веществе, причем гиперплазия тимуса нарастает до 28-х суток. Иными словами, в последнем случае АТ выражена меньше, по-видимому, в связи с меньшей начальной интенсивностью воспаления, а пролиферация — сильнее, видимо, в связи со сформированностью хронического воспаления и нарастанием роли лимфоцитов по мере хронизации воспаления.

При первично хроническом воспалении обнаруживаются в основном не количественные (содержание  $CD3^+$ -клеток было сходным), а функциональные изменения в Т-лимфоцитарной реакции в отличие от вторично хронического процесса. Количество  $CD4^+$ -лимфоцитов увеличивалось, а не умень-

шалось, количество  $CD8^+$ -клеток было повышенным в обоих случаях, однако при первично хроническом воспалении в отличие от вторично хронического это увеличение было менее выраженным и наблюдалось в более ранние сроки (с 6-го часа до 21-х суток против 3–28-х суток). Соответственно, в первом случае иммунорегуляторный индекс ( $CD4/CD8$ ) увеличивался, тогда как во втором — снижался, что свидетельствует о меньших нарушениях в Т-системе при первично хроническом воспалении. Кроме того, при первично хроническом воспалении начиная с 1-х суток заметно усиливается макрофагальная реакция (содержание  $ED1^+$ -клеток), тогда как при вторично хроническом она немного ослабляется. Это представляется вполне объяснимым, поскольку хроническое воспаление является по клеточной реакции макрофагальным и макрофагальная система в целом имеет существенное значение в хронизации воспаления.

Экспрессия  $CD45RA^+$  увеличивалась в обоих случаях, но при первично хроническом воспалении в меньшей степени, чем при вторично хроническом. В то же время в первом случае увеличение количества  $Ig^+$ -клеток выражено больше, что свидетельствует о большем вовлечении гуморального иммунитета, по-видимому, в связи с повторяющейся тканевой деструкцией и, соответственно, с образованием аутоантигенов, характерными для хронического воспаления. Вместе с тем в тимусе В-система менее значима, чем Т-система.

#### Вывод

При первично хроническом воспалении в отличие от вторично хронического менее выражена акцидентальная трансформация и более выражены гиперплазия тимуса, апоптоз тимоцитов, макрофагальная реакция ткани органа и продукция коллагенов III и IV типов. Со стороны Т-системы хелперная активность увеличена, а не снижена, менее выражена супрессорная активность.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении могут состоять, в частности, в выяснении особенностей морфофункционального состояния тимуса при хроническом иммунном воспалении.

#### Список литературы

1. Клименко Н.А., Татарко С.В., Сорокина И.В. Морфофункциональное состояние тимуса при остром инфекционном воспалении. Медицина сьогодні і завтра 2008; 1: 4–10.
2. Клименко Н.А., Татарко С.В., Сорокина И.В. Морфофункциональное состояние тимуса в динамике вторично хронического воспаления. Медицина сьогодні і завтра 2008; 2: 72–76.

3. Клименко Н.А., Татарко С.В., Шевченко А.Н., Губина-Вакулик Г.И. Иммуногистохимические особенности очага хронического гранулематозного воспаления. Эксперим. і клін. медицина 2007; 4: 28–31.

4. Макарова О.В., Ковалева В.Л., Сладкопеевцев А.С. и др. Экспериментальная модель неинфекционного гранулематоза легких. Пульмонология 1996; 1: 76–79.

5. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. 340 с.

6. Brosnan M. Immunofluorescence vysetrovanie formalfinovego materialu. Cs. Patol. 1979; 15, 4: 215–220.

7. Кулаишев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. М.: Информатика и компьютеры, 1999. 341 с.

8. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина, 1987. 448 с.

9. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса. СПб.: СОТИС, 1996. 271 с.

#### **МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА В ДИНАМІЦІ ПЕРВИННО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ** **М.О. Клименко, С.В. Татарко, І.В. Сорокіна**

Вивчено морфофункціональний стан тимуса в динаміці первинно хронічного запалення у щурів. Встановлено, що при первинно хронічному запаленні менш виражена, ніж при вторинно хронічному, акцидентальна трансформація і більш виражені гіперплазія тимуса, апоптоз тимоцитів, макрофагальна реакція тканини органа, продукція колагенів III і IV типів. З боку Т-системи хелперна активність збільшена, а не знижена, менш виражена супресорна активність.

**Ключові слова:** первинно хронічне запалення, тимус, гістологічна структура, імуногістохімічний статус лімфоїдної популяції.

#### **MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATE OF THYMUS IN DYNAMICS OF PRIMARY CHRONIC INFLAMMATION**

**N.A. Klimenko, S.V. Tatarko, I.V. Sorokina**

The morphological and functional state of thymus in dynamics of primary chronic inflammation was studied at rats. It was determined, that at primary chronic inflammation in comparison with secondary chronic inflammation accidental transformation is less expressed while hyperplasia of thymus, thymocyte apoptosis, macrophage reaction of organ tissue and collagen III and IV types are more expressed. As for T-cells helper's activity is increased, suppressor activity is less expressed.

**Key words:** primary chronic inflammation, thymus, histological structure, immunohistochemical state of lymphoid population.

Поступила 13.06.08

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ  
МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА  
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ,  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ КОМПЕНСАЦИИ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ  
(СООБЩЕНИЕ 1)

*Д.И. Сорокин, В.Д. Марковский, О.Н. Ковалёва*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Показано, что ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией, сочетанной с ожирением, проявляется гипертрофией левого желудочка сердца на фоне липоматоза, уменьшения числа функционально-состоятельных кардиомиоцитов и нарастания интенсивности апоптоза, избыточного накопления зрелого липофусцина в цитоплазме кардиомиоцитов, а также нарушением интерстициального коллагенообразования, что приводит к истощению адаптационно-компенсаторных механизмов раньше, чем при артериальной гипертензии без ожирения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, патоморфология, миокард.

Несмотря на усилия мировой медицинской науки и практики смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и от артериальной гипертензии (АГ), остается высокой, а сочетание АГ и ожирения значительно отягощает течение болезни и приближает неблагоприятный ее исход. Морфология сердца при АГ, равно как и при ожирении, описана давно. Обращает на себя внимание некоторое противоречие в результатах патоморфологического исследования сердца при АГ, сочетанной с ожирением [1–3]. Использование современных морфологических методик с учетом стадии компенсации сердечной деятельности позволит получить новые сведения о морфологическом состоянии миокарда при АГ на фоне ожирения.

Цель исследования — на аутопсийном материале выявить морфологические особенности миокарда левого желудочка сердца при сочетании АГ и ожирения в зависимости от стадии компенсации сердечной деятельности.

**Материал и методы.** Материал был представлен 80 наблюдениями умерших людей, которые при жизни страдали АГ. С учетом массы тела, роста и индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>), а также толщины подкожно-жировой клетчатки в области передней брюшной стенки все наблюдения были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли

53 случая, для которых было характерным сочетание АГ и ожирения (далее АГО), а во 2-ю — 27 наблюдений АГ без ожирения (далее АГ). Изучив макроскопические особенности сердец умерших, мы сочли целесообразным выделить в каждой из этих групп подгруппы в зависимости от стадии компенсации сердечно-сосудистой деятельности, а именно: разделить каждую основную группу на подгруппы с концентрической (стадия компенсации сердечной деятельности) и эксцентрической гипертрофией миокарда (стадия декомпенсации сердечной деятельности). Причиной смерти чаще всего служили острое нарушение мозгового кровообращения вследствие кровоизлияния в головной мозг, геморрагические и ишемические инфаркты головного мозга, а также хроническая сердечно-сосудистая недостаточность. В одном наблюдении группы АГО смерть больного наступила при явлениях геморрагического панкреонекроза, а в одном случае группы АГ была диагностирована дилатационная кардиомиопатия.

Органометрическое исследование проводили по общепризнанной методике по Г.Г. Автандилову [4]. Кусочки миокарда левого желудочка сердца фиксировали в 10 % нейтральном формалине, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксин по ван Гизон; мукполисахариды иден-

тифицировали ШИК-реакцией с контролем амилазой, суданофильный липофусцин идентифицировали окраской суданом III. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах прямым и непрямым методами Кунса по методике M. Brosman [5]. Коллагены типировали моноклональными антителами (МКА) к коллагену I, III и IV типов (Novocastra Laboratories Ltd.). Апоптоз определяли с помощью МКА CD95, клетки-продуценты ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  — МКА к ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  (Chemicon International). В качестве люминесцентной метки использовали F (ab)-2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе ЛЮМАМ-И2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительные объемы основных структурных компонентов миокарда определяли с помощью микроскопа Olympus BX-41 с использованием соответствующего программного обеспечения (Primer of Biostatistics, Version 4.03). Подсчитывали индекс морфофункциональной состоятельности миокарда (ИМСМ) по В.П. Терещенко и др. [6] по формуле

$$\text{ИМСМ} = \text{С} / \text{НС},$$

где С и НС — средние показатели относительных объемов соответственно функционально-состоятельных кардиомиоцитов, которые не накапливают фуксифильный субстрат, и функционально-несостоятельных кардиомиоцитов, которые накапливают фуксифильный субстрат. По данным В.П. Терещенко и др. [6], именно функционально-несостоятельные кардиомиоциты находятся в стадии необратимой альтерации. Интенсивность свечения коллагенов определяли на микрофлюориметре с ФЭУ-35 и выражали в у. е., равных току, протекающему через измерительный прибор, выраженному в мкА. Статистический анализ проведен с помощью стандартного пакета программ Statgraphics.

**Результаты и их обсуждение.** При наружном осмотре было отмечено, что форма сердца в группе АГ была немного вытянутой, тогда как в группе АГО — округлой. Особенности формы нашли объяснение при анализе размеров сердца (табл. 1).

В группе АГО в стадии компенсации поперечный размер сердца практически равнялся продольному, а в группе АГО в стадии декомпенсации отмечается тенденция к увеличению поперечного размера сердца относительно длины сердца, тогда как в группе АГ длина сердца была немного больше поперечного размера. По данным Г.Г. Автандилова [4], близкой к физиологической норме следует признать форму сердца при АГО, хотя абсолютные показатели указанных параметров в группе АГО увеличены относительно физиологической нормы, равно как и абсолютные показатели в обеих подгруппах группы АГ. По-видимому, изменение формы сердца при АГО связано с чрезмерным развитием субэпикардального жира. Толщина жировой клетчатки в зоне субэпикардальных отложений в группе АГО составила в среднем  $(0,44 \pm 0,10)$  см (амплитуда —  $0,2-1,1$  см), тогда как в группе АГ не превышала  $0,2$  см. Масса сердца при АГО как в стадии компенсации, так и в стадии декомпенсации сердечной деятельности оказалась достоверно большей ( $p < 0,001$ ), чем у умерших от АГ без ожирения (табл. 1). При этом выявляется характерная для обеих групп зависимость: в подгруппах с декомпенсацией сердечной деятельности масса сердца достоверно больше таковой в подгруппах с компенсированной сердечно-сосудистой деятельностью ( $p < 0,001$ ).

Сравнив морфометрические показатели соответствующих подгрупп групп АГ и АГО, мы выявили существенные особенности. Так, в группе АГО показатель относительного объема жировой клетчатки значительно превышал таковой в группе АГ уже на стадии компенсации, тогда как соедини-

Таблица 1. Масса и размеры сердца

Группа	Стадия	Масса, г	Размер, см	
			поперечный	продольный
АГ	Компенсации	$439,10 \pm 18,06$	$11,27 \pm 0,57$	$12,91 \pm 0,48$
	Декомпенсации	$488,80 \pm 25,85$	$11,19 \pm 0,52$	$12,94 \pm 0,54$
АГО	Компенсации	$510,90 \pm 26,03^*$	$12,00 \pm 0,45$	$12,05 \pm 0,40$
	Декомпенсации	$581,90 \pm 23,18^*$	$13,35 \pm 0,41^*$	$13,16 \pm 0,30$

\*  $p < 0,001$  при сравнении с показателем соответствующей подгруппы группы АГ.

тельнотканний компонент виражен слабше, ніж на стадії компенсації, так і на стадії декомпенсації (табл. 2).

При цьому між відносними об'ємами жирової клітчатки і соединительної тканини в групі АГО, як і на стадії компенсації, так і на стадії декомпенсації виявлено сильну отрицательну прямолинійну кореляційну зв'язь ( $r_k = -0,947$  і  $r_{dk} = -0,748$ ;  $p < 0,05$ ). В групі АГО вже на стадії компенсації зменшений відносний об'єм кардіоцитів, а серед них зменшений об'єм функціонально-стійких і, навпаки, збільшений об'єм функціонально-нестійких. Як наслідок, ІМСМ достовірно зменшений при АГО вже на стадії компенсації, хоча він і перевищує 1,0. Це свідчить про менші, ніж в групі АГ, на стадії компенсації, адаптаційно-компенсаторні здатності міокарда при АГО і призводить до руйнування цих механізмів на стадії декомпенсації, що документовано дуже низким ІМСМ. Сказане підтверджується більш вираженим ліпофузином, характерним для накоплення незрелого (в перинуклеарних зонах), так і зрелого (в периферических відділах клітки) ліпофузину, при АГО незалежно

від компенсації або декомпенсації серцевої діяльності (табл. 3).

Як відомо, в нормі утворення ліпофузину відбувається шляхом аутофагії в двох стадіях. В початку незрелі ліпофузин виникає в перинуклеарних зонах, як відомо, характерних високим рівнем напруження обмінних процесів. Потім гранули незрелого ліпофузину переміщуються до периферії клітки, де вони перетворюються в зрілий ліпофузин, який характеризується високою активністю лізосомних, а не дихальних ферментів. В зв'язі з цим вважають, що накоплення зрелого ліпофузину свідчить про зниженні здатності клітки до адаптації [7]. По данним [8], надмірне накоплення ліпофузину свідчить про пошкодження мітохондрій і лізосом, що в подальшому призводить до апоптозу кардіоцитів. При імуногістохімічному дослідженні виявлено збільшення кількості кліток, експресуючих рецептори к CD95, в міокарді лівого шлуночка серця групи АГО відносно такового в групі АГ як і на стадії компенсації серцевої діяльності, так і на стадії її декомпенсації. Так, апоптозний індекс в групі АГО на стадії

Таблиця 2. Відносні об'єми основних структурних компонентів міокарда лівого шлуночка серця у померлих з АГ і АГО, %

Основні структурні компоненти	АГ		АГО	
	стадія компенсації	стадія декомпенсації	стадія компенсації	стадія декомпенсації
Соединительная ткань	9,0±0,5	13,82±0,55	7,18±0,29*	13,08±0,39
Жировая клітчатка	1,33±0,04	1,55±0,056	5,91±0,46*	6,75±0,35*
Кардіоцити	82,27±0,47	80,64±0,57	82,09±0,44	79,17±0,59
функціонально-стійкі	52,27±0,42	31,82±0,40	47,73±0,51*	25,17±0,61*
функціонально-нестійкі	41,36±0,69	50,36±0,36	43,73±0,66*	65,17±0,37*
ІМСМ	1,309±0,044	0,629±0,008	1,118±0,035*	0,383±0,009*

\*  $p < 0,05$  при порівнянні з показателем відповідної підгрупи групи АГ. Тут і в табл. 3, 4.

Таблиця 3. Оптична густина суданогілої зернистості в цитоплазмі кардіоцитів міокарда лівого шлуночка серця, у. е.

Група	Стадія	Зони	
		перинуклеарні	периферическі
АГ	Компенсації	0,712±0,004	0,812±0,003*
	Декомпенсації	0,746±0,003	0,858±0,003*
АГО	Компенсації	0,753±0,004*	0,912±0,003*
	Декомпенсації	0,815±0,003*	0,974±0,004*

компенсации составил ( $0,643 \pm 0,013$ ) % против ( $0,550 \pm 0,009$ ) % в группе АГ в той же стадии ( $p > 0,05$ ), а в стадии декомпенсации — ( $1,141 \pm 0,012$ ) % против ( $0,786 \pm 0,039$ ) % в группе АГ в стадии декомпенсации ( $p < 0,05$ ). Результаты исследований последних лет показали, что апоптозная гибель кардиомиоцитов служит решающим фактором в переходе к компенсаторной гипертрофии и нарушению насосной функции сердца при АГ [9]. Условия, провоцирующие экспрессию химических механизмов апоптоза в «перегруженном» сердце, включают чрезмерное механическое напряжение кардиомиоцитов, гипоксию, окислительный стресс и активацию нейрогуморальных факторов и цитокинов [10]. Как показали результаты наших исследований, в том числе и корреляционно-регрессионного анализа, по крайней мере часть этих факторов при сочетании АГ и ожирения выражены сильнее, в связи с чем активизированы и апоптозные изменения. Мы определили характер взаимосвязи между оптической плотностью периферического липофусцина и апоптозным индексом клеточных элементов миокарда левого желудочка сердца в обеих подгруппах группы АГО и выявили наличие положительной прямолинейной корреляционной связи между указанными показателями в группе АГО как в стадии компенсации, так и в стадии декомпенсации. Интересно, что в наблюдениях с компенсированной сердечной функцией эта взаимосвязь оказалась сильной ( $r_k = +0,939$ ;  $p < 0,05$ ), а в случаях с декомпенсацией — умеренной ( $r_{дк} = +0,364$ ;  $p < 0,05$ ). Как оказалось, степень выраженности апоптоза кардиомиоцитов зависит и от степени выраженности липоматоза. Так, между относительным объемом жира и апоптозным индексом клеточных элементов миокарда левого желудочка сердца в обеих подгруппах группы АГО имеется умеренная положительная взаимосвязь с коэффициентами корреляции  $r_k = +0,438$  и  $r_{дк} = +0,532$  ( $p < 0,05$ ).

Гибель кардиомиоцитов в миокарде изученных нами наблюдений происходит не только вследствие апоптоза, но и в результате альтерации, проявляющейся, в частности, в виде жировой дистрофии, которая выявлялась в качестве каплевидных ярко суданофильных включений, не окрашивающихся при ШИК-реакции и представляющих собой скопления нейтрального жира. Как было показано, между кардиомиоцитами в интерстиции миокарда, а также в периваскулярных зонах выявляется достоверное увеличение относительного объема липоцитов в группе АГО ( $p < 0,05$ ).

Существенные морфологические особенности в миокарде изученных нами наблюдений выявлены не только со стороны паренхиматозного компонента, но и со стороны стромально-сосудистого компонента миокарда. При этом в целом в группе АГ вне зависимости от стадии компенсации выявлено преобладание коллагена I типа над коллагеном III типа. Следует отметить, что при этом в миокарде левого желудочка умерших группы АГ на фоне сердечной декомпенсации выявлялась тенденция к усилению интенсивности свечения как коллагена I типа, так и коллагена III типа относительно таковой в стадии компенсации (табл. 4).

Имеются сведения об увеличении содержания именно коллагена I типа в миокарде при гипертонической болезни [1]. Преобладание среди интерстициальных коллагенов более зрелого коллагена I типа свидетельствует о наличии склеротических процессов [11].

В нашем исследовании в группе АГО выявлены существенные особенности интенсивности свечения коллагенов в миокарде в зависимости от стадии компенсации сердечной деятельности. Так, в стадии компенсации в соединительнотканном компоненте миокарда левого желудочка преобладал коллаген III типа (табл. 4). Выявлены достоверное усиление свечения коллагена I ти-

Таблица 4. Интенсивность свечения коллагенов в миокарде левого желудочка сердца, мкА

Группа	Стадия	Коллаген		
		I типа	III типа	IV типа в базальных мембранах сосудов
АГ	Компенсации	22,35±0,38	10,18±0,37	5,0±0,3
	Декомпенсации	25,27±0,29	12,25±0,33	8,13±0,26
АГО	Компенсации	15,75±0,23*	16,07±0,29*	4,04±0,21*
	Декомпенсации	19,45±0,38*	14,13±0,28*	6,09±0,21*

па в группе АГО в стадии декомпенсации относительно показателя в стадии компенсации и тенденции к снижению интенсивности свечения коллагена III типа относительно таковой в стадии компенсации АГО. Известно, что коллаген I типа является зрелым интерстициальным коллагеном, характерным для зрелой соединительной ткани. Именно этот коллаген преобладает в зонах выраженного склероза, в рубцах. Коллаген III типа является более молодым интерстициальным коллагеном. До сих пор происхождение зрелого коллагена I типа обсуждается в современной литературе. Имеются сведения о том, что коллаген I типа может синтезироваться фибробластами, также как и другие виды коллагенов, а также не исключается возможность созревания коллагена III типа в коллаген I типа [12]. Возможно, жировая клетчатка, роль которой в коллагенообразовании не исключена, выполняет определенную регулирующую функцию при формировании стромального компонента миокарда, что и находит отражение в особенностях коллагенообразования в группе АГО по сравнению с группой АГ. Так, в эксперименте на крысах А.Р. Nascimento, А.М. Costa [13] показали, что жировая клетчатка тормозит дифференцировку миофибробластов, снижает как интенсивность процесса коллагенообразования, так и созревание коллагена.

#### Список литературы

1. Lopez B., Gonzalez A., Varo N. et al. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000, 1 Nov.; 38 (5): 1222–1226.
2. Laurer M., Anderson K., Kannel W., Levy D. The impact of obesity on left ventricul mass and geometry: The Framingham Hert Study. *JAMA* 1991; 266: 231–236.
3. Перетолчина Т.Ф., Дашутина С.Ю., Барац С.С. Ожирение и морфофункциональные изменения сердца. *Кардиология* 2005; 7: 66–68.
4. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М., 1990. 384 с.
5. Brosnan M. Immunofluorescencne vysetrovanie formal-parafinovego materialu. *Cs. patol.* 1979; 15, 4: 215–220.
6. Терещенко В.П., Дегтярнова Л.В., Гичка С.Г. та ін. Морфологічні методи, інформативні щодо розпізнання патології міокарда: Метод. рекомендації. К., 2005. 31 с.
7. Ravi Kiran T., Subramanyam M.V., Prathima S., Asha Devi S. Blood lipid profile and myocardial superoxide dismutase in swim-trained young and middle-aged rats: comparison between left and right ventricular adaptations to oxidative stress. *J. Comp. Physiol.* 2006, Nov.; 176 (8): 749–762.
8. Powell S.R., Wang P., Divald A. et al. Aggregates of oxidized proteins (lipofuscin) induce apoptosis through proteasome inhibition and dysregulation of proapoptotic proteins. *Free Radic. Biol. Med.* 2005, Apr., 15; 38 (8): 1093–1101.
9. Бабак О.Я., Немцова В.Д., Шапошникова Ю.Н. Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Современное состояние вопроса. *Укр. тер. журн.* 2004; 2: 4–11.
10. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, infamation, and fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 581–587.
11. Gillessen A., Shahin M., Pohle T. et al. Evidence of de novo collagen synthesis in healing human gastric ulcers. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995, Jun.; 30 (6): 515–518.
12. Bazin S., Lelous M., Denannay A. Collagen in granulation tissue. *Agent and Act.* 1976; 6: 272–275.

#### Выводы

1. При ремоделировании миокарда у больных с артериальной гипертензией, сочетанной с ожирением, развивается гипертрофия левого желудочка сердца с липоматозом, гипертрофией кардиомиоцитов в сочетании с их атрофией, уменьшением числа функционально-состоятельных кардиомиоцитов и нарастанием интенсивности апоптоза.

2. Избыточное накопление зрелого липофусцина в цитоплазме кардиомиоцитов в сочетании с альтеративными изменениями в виде паренхиматозной и стромально-сосудистой жировой дистрофии свидетельствуют об истощении компенсаторно-адаптационных механизмов миокарда левого желудочка сердца при артериальной гипертензии и ожирении.

3. Особенностью интерстициального коллагенообразования в гипертрофированном миокарде левого желудочка при артериальной гипертензии и ожирении является преобладание молодого интерстициального коллагена III типа, что, возможно, связано как с общей гиперлипидемией, характерной для этих больных, так и с местным разрастанием жировой клетчатки. Наличие незрелой соединительной ткани в сочетании с липоматозом, а с также очаговой атрофией кардиомиоцитов, возможно, является непосредственной причиной разрыва сердца, иногда развивающегося у этой категории больных.

13. Nascimento A.P., Costa A.M. Overweight induced by high-fat diet delays rat cutaneous wound healing. Br. J. Nutr. 2006, Dec.; 96 (6): 1069–1077.

**ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАНУ КОМПЕНСАЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ДІЯЛЬНОСТІ (ПОВІДОМЛЕННЯ 1)**

*Д.І. Сорокин, В.Д. Марковський, О.М. Ковальова*

Показано, що ремоделювання міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ожирінням проявляється гіпертрофією лівого шлуночка серця на тлі ліпоматозу, зменшення кількості функціонально-спроможних кардіоміоцитів і посилення інтенсивності апоптозу, надмірного накопичення зрілого ліпофусцину в цитоплазмі кардіоміоцитів, а також порушенням інтерстиціального колагенотворення, що призводить до виснаження адаптаційно-компенсаційних механізмів раніше, ніж при артеріальній гіпертензії без ожиріння.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, патоморфологія, міокард.

**LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM PATHOLOGY IN ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH OBESITY DEPENDING ON THE STATE OF CARDIOVASCULAR ACTIVITY COMPENSATION (COMMUNICATION 1)**

*D.I. Sorokin, V.D. Markovskiy, O.N. Kovalyova*

It was determined, that myocardial remodeling in patients with arterial hypertension associated with obesity manifests by left ventricle hypertrophy against a background of lipomatosis, reduction of the number of functioning cardiomyocytes and increase of apoptosis intensity, abundant accumulation of mature lipofuscin in the cardiomyocyte cytoplasm, disorders of interstitial collagen formation which results in exhaustion of adaptation-compensation mechanisms earlier than arterial hypertension without obesity.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, pathomorphology, myocardium.

*Поступила 04.06.08*

## МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

*Н.Е. Пирятинская*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Васкуляризация энторинальной коры головного мозга человека изучена на полутонких срезах. Установлено, что с возрастом увеличиваются величина зоны васкуляризации, радиус капилляров и удельный объем капилляров, при этом уменьшаются удельная длина капилляров и удельная площадь обменной поверхности. Полученные результаты могут быть базовыми для дальнейших сравнительно-морфологических исследований в коре парагиппокампальной извилины как в норме, так и при патологических состояниях.

**Ключевые слова:** *головной мозг, энторинальная область, васкуляризация, морфометрия.*

В нервно-психической деятельности человека принимает участие немало отделов головного мозга. Один из них — энторинальная область парагиппокампальной извилины, корковый участок лимбической системы, — задействован в формировании эмоций и памяти [1], механизмах эпилептогенеза [2], патогенезе болезни Альцгеймера и функциональных расстройств при шизофрении [3, 4]. Нарушение метаболизма нейронов является следствием дисбаланса взаимоотношений между ними и обеспечивающими трофику клетками глии и капиллярами [5, 6].

Целью настоящего исследования было изучение количественных показателей васкуляризации энторинальной области головного мозга человека.

**Материал и методы.** Исследование проводили на препаратах энторинальной области парагиппокампальной извилины головного мозга, полученных от 31 трупа человека обоего пола (17 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 21 года до 83 лет, умерших от причин, не связанных с патологией центральной нервной системы. Участки извилины для исследования были взяты из симметричных областей левого и правого полушария. Всего изучено 62 полушария головного мозга.

Морфометрические исследования проводили на полутонких срезах толщиной 1 мкм [7]. Вычисляли плотность сечений капилляров (ед./мм<sup>2</sup>) как отношение количества сечений капилляров на определенном участке поля к площади этого поля, т. е. ко-

личество сечений капилляров на площади 1 мм<sup>2</sup>.

Проводили стереометрический анализ количественной характеристики васкуляризации ткани [8]. Определяли удельную длину капилляров, т. е. суммарную длину капилляров в 1 мм<sup>3</sup> ткани, по формуле  $L_v = 2K/S$ , где  $K$  — среднее количество сечений капилляров в поле зрения;  $S$  — площадь поля зрения.

Для расчета величины зоны васкуляризации применяли формулу

$$R = \sqrt{\frac{S}{2\pi K}} - r,$$

где  $R$  — радиус зоны васкуляризации;  $S$  — площадь поля зрения;  $K$  — среднее количество сечений капилляров в поле зрения;  $r$  — радиус капилляра.

Удельную площадь обменной поверхности рассчитывали как  $S_v = 2\pi r L_v$ , где  $r$  — радиус капилляра;  $L_v$  — удельная длина капилляров. Удельный объем капилляров вычисляли как  $V_v = \pi r^2 L_v$ , где  $r$  — радиус капилляра;  $L_v$  — удельная длина капилляров.

Материал был распределен на группы по половому и возрастному критерию [9, 10]: 1-я — материал, полученный от трупов женщин от 21 года до 55 лет и мужчин до 59 лет; 2-я — материал, полученный от трупов женщин от 55 до 83 лет и мужчин от 60 до 83 лет, а также по десятилетнему интервалу.

Основываясь на зависимости между нейронами, глией и капиллярами, представленной в [11], было рассчитано уравнение регрессии.

Результаты исследований обработаны методами математической статистики и биометрии. Различия значимы при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования выявлены следующие возрастные изменения морфометрических показателей васкуляризации (табл. 1). С возрастом уменьшается удельная длина капилляров и изменяется расстояние зоны васкуляризации. Параметры удельной площади обменной поверхности снижаются в среднем до 55–60 лет, в последующие два десятилетия показатели имеют тенденцию к повышению, а после 80 лет снова снижаются.

Удельный объем капилляров плавно уменьшается до 70 лет, после чего значительно повышается. Морфометрические показатели васкуляризации энторинальной области в зависимости от пола, возраста и полушария головного мозга представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, результаты не показали достоверной разницы между показателями в левом и правом полушариях как у мужчин, так и у женщин. При сравнении показателей двух возрастных групп как у мужчин, так и у женщин выявлено, что удельная длина капилляров и площади обменной поверхности меньше во 2-й

*Таблица 1. Морфометрические показатели васкуляризации в зависимости от возраста (M)*

Возрастная группа, лет	$L_v$ , мм/мм <sup>3</sup>	R, мкм	r, мкм	$S_v$ , мм <sup>2</sup> /мм <sup>3</sup>	$V_v$ , мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>
20–30	1466,0	8,23	6,50	59,88	0,194
31–40	1424,7	8,39	6,55	58,63	0,192
41–50	1355,2	8,68	6,64	56,53	0,187
51–60	1307,5	8,94	6,66	54,73	0,182
61–70	1272,8	8,93	6,80	55,05	0,189
71–80	1248,7	8,78	7,18	56,32	0,202
81–90	1216,0	8,86	7,32	55,89	0,204
Среднее	1330,9	8,72	6,75	56,39	0,190

*Таблица 2. Морфометрические показатели васкуляризации в зависимости от пола, возраста и полушария головного мозга (M)*

Показатель	Группа	Мужчины			Женщины		
		левое полушарие	правое полушарие	в среднем	левое полушарие	правое полушарие	в среднем
$L_v$ , мм/мм <sup>3</sup>	1-я	1380,50	1397,20	1389,00	1345,50	1359,20	1351,66
	2-я	1282,00	1318,60	1300,50	1254,00	1269,60	1258,25
	Среднее	1331,24	1357,91	1349,76	1299,74	1314,40	1298,28
R, мкм	1-я	8,27	8,78	8,57	8,49	8,89	8,73
	2-я	8,61	9,14	8,88	8,63	9,14	8,89
	Среднее	8,27	8,78	8,64	8,56	9,01	8,82
$S_v$ , мм <sup>2</sup> /мм <sup>3</sup>	1-я	56,45	57,81	57,36	55,35	57,41	56,18
	2-я	53,79	56,94	55,46	53,87	56,94	55,42
	Среднее	55,12	57,37	56,91	54,61	57,17	55,75
$V_v$ , мм <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	1-я	0,177	0,195	0,189	0,178	0,194	0,186
	2-я	0,181	0,209	0,193	0,182	0,206	0,194
	Среднее	0,179	0,202	0,190	0,18	0,2	0,191
r, мкм	1-я	6,63	6,67	6,65	6,80	6,85	6,82
	2-я	6,66	6,69	6,67	6,83	6,88	6,85
	Среднее	6,65	6,69	6,68	6,82	6,86	6,84

групе, при этом величина зоны васкуляризации и удельный объем капилляров меньше в 1-й возрастной группе.

Регрессионная модель имеет вид

[Нейроны женщины] =  $15,894 - 0,110 \times$   
[Возраст];

[Глия женщины] =  $33,466 + 0,280 \times$   
[Возраст];

[Капилляры женщины] =  $149,428 -$   
 $4,533 \times$  [Возраст];

[Нейроны мужчины] =  $16,114 - 0,075 \times$   
[Возраст];

[Глия мужчины] =  $19,214 + 0,512 \times$   
[Возраст];

[Капилляры мужчины] =  $137,374 -$   
 $3,835 \times$  [Возраст].

Таким образом, энторинальная область головного мозга человека имеет морфометрические особенности васкуляризации. Результаты исследования свидетельствуют о наличии половых различий межполушарной асимметрии и возрастной динамике. Величина зоны васкуляризации в энториналь-

ной коре около 9 мкм, что отличается от показателей в других корковых областях.

#### Выводы

1. Установлены морфометрические показатели васкуляризации в энторинальной области головного мозга человека.

2. Определены возрастные изменения количественных показателей васкуляризации энторинальной области: с возрастом увеличиваются величина зоны васкуляризации, радиус капилляров и удельный объем капилляров, при этом уменьшаются удельная длина капилляров и удельная площадь обменной поверхности.

3. Изучены особенности васкуляризации энторинальной коры левого и правого полушарий мозга у мужчин и женщин. Различия показателей математически недостоверны.

Полученные результаты могут быть базовыми для дальнейших морфологических исследований васкуляризации головного мозга человека как в норме, так и при патологических состояниях.

#### Список литературы

1. Bliss T.V.P., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993; 361: 31–39.
2. Ониани Т.Н. Интегративная функция лимбической системы. Тбилиси: Мецниереба, 1980. 302 с.
3. Gluck M.A., Myers C.E., Nicolle M.M., Johnson S. Computational models of the hippocampal region: implications for prediction of risk for Alzheimer's disease in non-demented elderly. Current Alzheimer Res. 2006; 3: 247–257.
4. Масловский С.Ю., Наумова Э.А., Малий А.Д., Шевцов А.А. Индивидуальная анатомическая изменчивость лимбической области головного мозга человека на этапах онтогенеза. Перинатальная патология и частные вопросы патологической анатомии: Сб. научн. тр., Харьков. гос. мед. ун-т. Харьков, 1993: 73–77.
5. Lokkergaard A., Nyengaard J.R., West M.J. Stereological estimates of number and length of capillaries in subdivisions of the cerebellar human hippocampal region. Hippocampus 2001; 11 (6): 726–740.
6. Масловский С.Ю., Степаненко А.Ю., Абрамчук А.Б. и др. Нейроно-глиально-капиллярные соотношения в Regio inferior дорзального гиппокампа крыс. Вісн. морфології 1998; 1: 98–99.
7. Electron microscopy in biology. A practical approach; Ed. by J.R. Harris. N.-Y.: Oxford University Press, 1991. 308 p.
8. Степаненко А.Ю. Морфометрическая характеристика васкуляризации молекулярного и зернистого слоев коры мозжечка крысы. Эксперим. і клін. медицина 2005; 2: 15–19.
9. WHO: Glossary of health care reform terminology. WHO Regional Office. Copenhagen, 2005. 67 p.
10. Большая медицинская энциклопедия; В 30 т.; Гл. ред. Б.В. Покровский; 3-е изд. М.: Совет. энциклопедия, 1976; 4: 381.
11. Масловский С.Ю., Пирятинская Н.Е. Особенности клеточных соотношений в энторинальной области головного мозга человека. Медицина сьогодні і завтра 2008; 2: 97–100.

#### МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ЕНТОРИНАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

**Н.Є. Пірятинська**

Васкуляризація енторинальної кори головного мозку людини вивчена на напівтонких зрізах. Встановлено, що з віком збільшуються величина зони васкуляризації, радіус капілярів і питомий об'єм капілярів, при цьому зменшуються питома довжина капілярів і питома площа обмінної поверхні. Одержані результати можуть бути базовими для подальших порівняльно-

---

морфологічних досліджень у корі парагіпокампальної звивини як у нормі, так і при патологічних станах.

*Ключові слова:* головний мозок, енторинальна ділянка, васкуляризація, морфометрія.

**THE MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF THE VASCULARIZATION OF ENTORHINAL REGION OF THE HUMAN BRAIN**

*N.Ye. Piriatsinskaya*

The vascularization of entorhinal cortex of the human brain has been investigated on semithin sections. It was determined, that with age the quantity of vascularization' zone, radius of capillaries and specific volume of capillaries increased, but specific length of capillaries and specific area of exchange surface decreased. The received results are base fore the further comparative morphological researches of parahippocampal gyrus both in normal and pathological conditions.

*Key words:* human brain, entorhinal region, vascularization, morphometry.

*Поступила 12.06.08*

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В ВЕНТРОЛАТЕРАЛЬНОЙ ГРУППЕ ЯДЕР ТАЛАМУСА ЧЕЛОВЕКА

*С.В. Рыхлик*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Исследованы нейроно-глиально-капиллярные взаимоотношения в вентролатеральной группе ядер таламуса человека. Показано, что средняя плотность нейронов и капилляров достоверно уменьшается с возрастом, а средняя плотность глии увеличивается.

**Ключевые слова:** вентролатеральная группа ядер таламуса человека, нейроны, клетки глии, капилляры.

Большинство заболеваний нервной системы, таких как эпилепсия, детский церебральный паралич, болезнь Паркинсона, шизофрения, рассеянный склероз, некоторые типы тремора, имеют цереброваскулярное происхождение [1–4]. Для понимания механизмов возникновения патологии и разработки эффективных методов медикаментозной и хирургической коррекции необходимо изучить взаимоотношения трех функциональных микроединиц центральной нервной системы: нейрон — глиа — микроциркуляторное русло в ядерном комплексе таламуса человека, в частности в вентролатеральной группе ядер [5–8].

Структурная организация вентролатеральной группы ядер изучена у животных и частично у человека [9, 10]. Данные, касающиеся половых, возрастных и индивидуальных особенностей взаимоотношений трех функциональных микроединиц нервной системы человека, в доступной литературе отсутствуют.

Целью данного исследования явилось установление связи между средней плотностью нейронов, глиальных клеток и капилляров в вентролатеральной группе ядер таламуса человека в зависимости от возраста.

**Материал и методы.** Исследования проводились на препаратах таламуса, полученных от 31 трупа человека (20 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 30 до 87 лет. Все препараты взяты у лиц, умерших от заболеваний, не связанных с неврологической патологией. Методика забора проб и получения препаратов описана нами в [11, 12]. Для оценки нейроно-глиально-капиллярных взаимоотношений в вентролатеральной группе ядер применяли корреляционный анализ.

**Результаты и их обсуждение.** Среднее значение плотности нейронов, клеток глии и сечений капилляров в вентролатеральной группе ядер таламуса у мужчин и женщин разных возрастных групп представлены в таблице.

Уравнение регрессии для зависимости плотности нейронов от возраста для правой и левой части вентролатеральной группы ядер таламуса одинаково и имеет вид

$$Y = -0,048X + 4,71,$$

где  $X$  — плотность нейронов. Как видно из приведенного уравнения регрессии, между исследуемыми показателями — плотностью нейронов и возрастом — имеется отрицательная корреляционная зависимость, близкая к функциональной, поскольку коэффициент корреляции равен  $-0,94$ . Коэффициент детерминации (показатель того, насколько изменения зависимого признака — плотности нейронов — объясняются независимыми изменениями возраста) составляет 88 %, т. е. уменьшение нейронной плотности в мозге на 88 % объясняется увеличением возраста.

Результаты исследования зависимости плотности глиальных клеток от возраста показали, что плотность глиальных клеток достоверно увеличивается с возрастом и различается в правом и левом полушарии мозга.

Уравнение регрессии для зависимости плотности глиальных клеток от возраста для правой стороны вентролатеральной группы ядер таламуса имеет вид  $Y = 0,147X + 11,95$ , для левой —  $Y = 0,121X + 13,4$ .

Между возрастом и плотностью глиальных клеток имеется положительная корреляция: коэффициент корреляции составляет  $0,83$  для правого полушария и  $0,87$  — для

Средняя плотность нейронов, глии и сечений капилляров в вентролатеральной группе ядер таламуса у мужчин и женщин с учетом возраста, ( $M \pm t$ ) мм<sup>-2</sup>

Возраст, лет	Средняя плотность					
	нейронов		глии		капилляров	
	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие
<i>Мужчины</i>						
30-39	3,35±0,01	3,34±0,01	16,70±0,37	16,75±0,36	2,010±0,002	2,23±0,32
40-49	2,59±0,32	1,97±0	17,900±0,056	2,55±0,26	1,97±0	1,96±0
50-59	1,85±0,02	1,73±0,02	20,71±1,89	20,69±1,94	1,73±0,02	1,72±0,02
60-69	1,61±0,01	1,62±0,01	20,50±1,32	20,63±1,38	1,72±6,60	1,74±6,60
70-79	1,25±0,22	1,24±0,26	22,80±1,12	22,72±1,06	1,36±0,15	1,65±0,28
80 и старше	0,480±0,001	0,480±0,004	24,10±1,34	24,07±1,65	1,02±6,60	1,0400±0,0002
<i>Женщины</i>						
30-39	3,37±0,43	3,36±0,32	16,45±1,35	16,46±0,97	1,96±0,31	1,96±0,27
40-49	2,13±0,24	2,14±0,24	18,18±0,90	18,19±1,50	1,97±0,31	1,96±0,79
50-59	1,980±0,002	1,990±0,002	20,56±1,74	19,620±0,0004	1,890±0,008	1,880±0,001
60-69	1,610±0,003	1,600±0,009	20,87±1,21	20,82±1,03	1,750±0,008	1,730±0,007
70-79	1,20±0,38	1,59±0	22,71±0,70	22,69±1,23	1,25±0,13	1,23±0,13
80 и старше	0,66±0,09	0,59±0,05	23,53±0,14	23,55±0,04	1,020±0,0002	1,06±0

левого, что характерно для сильной связи. Коэффициенты детерминации составляют 69 и 76 % соответственно.

Исследовав зависимость плотности капилляров от возраста, мы установили между ними отрицательную корреляцию, причем значения коэффициентов корреляции для правой и левой стороны таламуса одинаковы и составляют -0,87.

Уравнение регрессии для зависимости плотности капилляров от возраста имеет вид  $Y = -0,019X + 2,8$ .

Коэффициент детерминации составляет 76 %.

#### Список литературы

1. Мелик-Мусян А.Б. Вентролатеральное ядро таламуса кошки и его связи с полем 4 коры большого мозга. Морфология 1988; 6: 23-27.
2. Balas I., Llumiguano C., Horvath Z. et al. Stereotactic thalamotomy for Parkinsonian and others types of tremor. Experiences of thalamic multiunit burst activity by means of semimicrode. Rev. Neurol. 2001; 32 (6): 520-524
3. Danos P., Baumann B., Bernstein H.G. et al. The ventral lateral posterior nucleus of the thalamus in schizophrenia: a post-mortem study. Psychiatry Res. 2002; 114: 1-9.
4. Nagaeva D.V., Akhmadeev A.V., Kalimullina L.B. Characteristics of small neurons of the reticular thalamic nucleus in WAG/Rij rats. Neurosci. Behav. Physiol. 2006; 36 (4): 283-284.
5. Коваленко В.Е., Рыхлик С.В. Половые особенности количественных взаимоотношений нейроцитов, глиальных клеток и гемокапилляров таламуса человека в системе стереотаксических координат. Медицина третьего тысячелетия: 36. тез конференції молодих вчених Харківського державного медичного університету. Харків, 2002: 20.

#### Выводы

1. Плотность нейронов и сечений капилляров в вентролатеральной группе ядер достоверно зависит от возраста и уменьшается с его увеличением, тогда как плотность глии с увеличением возраста достоверно увеличивается.

2. Зависимость плотности нейронов, клеток глии и сечений капилляров от возраста, описываемая линейными уравнениями, может быть использована для прогнозирования вероятной плотности нейронов, глии и сечений капилляров у лиц разных возрастных групп.

6. Коваленко В.Е., Масловский С.Ю., Панасенко В.А., Рыхлик С.В. Трофическое глиально-капиллярное обеспечение нейронов переднего, медиального и вентролатерального ядер зрительного бугра человека в системе стереотаксических координат. Актуальні питання морфології: Наук. праці III Нац. конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України. К., 2002: 137–138.

7. Коваленко В.Е., Масловский С.Ю., Рыхлик С.В. Гистоангиологическая характеристика медиального и вентролатерального ядер зрительного бугра человека. Морфологические проблемы гистогенеза и регенерации тканей: Мат. научн. конференции. СПб., 2001: 107.

8. Коваленко В.Е., Рыхлик С.В. Коррелятивная связь между плотностью нейронов и уровнем васкуляризации медиального ядра таламуса человека в системе стереотаксических координат. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии. Томск, 2002; 2: 40–41.

9. Масловский С.Ю., Лапоногов О.А. Стереотаксический атлас промежуточного мозга детей и подростков. К.: Здоров'я, 1986. 72 с.

10. Рыхлик С.В. Особенности нейронной организации вентролатеральной группы ядер таламуса человека в возрастном аспекте с учетом асимметрии. Вісн. Укр. мед. стоматол. академії (Полтава) 2007; 7, 4 (20): 284–287.

11. Коваленко В.Е., Рыхлик С.В. Методика определения границ ядерных образований таламуса человека. Буковин. мед. вісн. 2001; 5, 3–4: 51–52.

12. Пат. 49545 А Україна. Спосіб підготовки біологічного об'єкта. Масловський С.Ю., Коваленко В.Є., Рихлік С.В. Заявл. 25.12.01, опубл. 16.09.02, бюл. № 9.

13. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. М.: Финансы и статистика. Кн. I: М., 1986. 366 с., Кн. II: М., 1987. 351 с.

#### МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ У ВЕНТРОЛАТЕРАЛЬНІЙ ГРУПІ ЯДЕР ТАЛАМУСА ЛЮДИНИ

**С.В. Рихлік**

Досліджено нейроно-гліально-капілярні взаємозв'язки у вентролатеральній групі ядер таламуса людини. Показано, що середня щільність нейронів та капілярів достовірно зменшується з віком, а середня щільність глії збільшується.

**Ключові слова:** вентролатеральна група ядер таламуса людини, морфологія, нейрони, клітини глії, капіляри.

#### MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF RELATIONSHIP IN THE VENTRO-LATERAL GROUP OF HUMAN'S THALAMIC NUCLEI

**S.V. Rychlik**

The neuron-glial-capillary relationships in ventro-lateral group of thalamic nuclei were investigated. It was shown, that middle closeness of neurons and capillaries diminishes trustworthily with the increasing of age, and middle closeness of glia increases.

**Key words:** ventro-lateral group of human's thalamic nuclei, morphology, neurons, glial cells, capillaries.

Поступила 03.04.08

## ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ

*О.А. Наконечна, С.О. Стеценко*

*Харківський національний медичний університет*

Вивчено гематологічні та біохімічні показники інтоксикації у щурів за умов дії простих поліефірів. Показано, що тривалий вплив цих речовин супроводжується суттєвими змінами показників клінічного аналізу крові: зниженням вмісту еритроцитів та гемоглобіну, лейкоцитопенією, а також змінами в лейкоцитарній формулі — зниженням вмісту лімфоцитів на тлі підвищення вмісту сегментоядерних клітин. Розвиток інтоксикаційного синдрому підтверджується підвищенням лейкоцитарного індексу інтоксикації та вмісту в сироватці крові молекул середньої маси.

**Ключові слова:** *прости поліефіри, молекули середньої маси, лейкоцитарний індекс інтоксикації.*

Інтенсивність забруднення навколишнього середовища техногенними хімічними речовинами постійно зростає. У зв'язку з цим актуальним є вивчення механізмів біологічної дії різних груп ксенобіотиків у організмі людини і тварин та обґрунтування потенційної їх небезпеки. Значне хімічне навантаження організму може призвести до розладів основних його регуляторних систем, сприяти масовому зростанню захворюваності, генетичним порушенням та іншим змінам, в основі яких є розвиток інтоксикаційного синдрому [1]. Серед ксенобіотиків особливу увагу привертають прості поліефіри, які широко використовуються в різних галузях промисловості для виготовлення синтетичних м'яких засобів, флотореагентів, емульгаторів, епоксидних смол, пластмас, а також у практичній медицині як пролонгатори та протектори дії лікарських препаратів. Об'єктом даного дослідження була група простих поліефірів на основі пропіленгліколів (ПГ), гліцеролу і пропіленгліколів (ГлПГ), пентолу і пропіленгліколів (ПнПГ). У попередніх дослідженнях було визначено, що прості поліефіри є істотними чинниками ініціації та інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів, окислювальних модифікацій білків, що супроводжується виснаженням систем антирадикального й антиперекисного захисту, розвитком окислювального стресу. Відомо, що збільшення в крові концентрації метаболітів та продуктів незавершеного обміну призводить до підвищення токсичності плазми, а при наявності хронічної інтоксикації ксе-

нобіотиками відбуваються зміни лейкоцитарної формули крові [2, 3].

Метою даної роботи було вивчення гематологічних та біохімічних показників інтоксикації в організмі експериментальних тварин за умов впливу простих поліефірів на основі пропіленгліколів, гліцеролу та пентолу.

**Об'єкт і методи.** Дослідження виконані на 90 статевозрілих щурах-самцях популяції Вістар масою 200–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тваринам дослідних груп (по 10 щурів у кожній серії) перорально за допомогою зонда щодня протягом 30 днів вводили водні розчини простих поліефірів на основі ПГ з молекулярною масою 540, 2106 (ПГ-540, ПГ-2106); на основі Гл та ПГ з молекулярною масою 1136 (ГлПГ-1136); на основі Пн та ПГ з молекулярною масою 790 (ПнПГ-790). Необхідну для введення дозу розраховували за даними параметрів токсичності речовин. В дослідженнях було встановлено, що найбільш оптимальними дозами для вивчення стану гематологічних та біохімічних показників у організмі щурів є 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, які, відповідно, становили для ПГ-2106 — 0,145 і 0,0145 г/кг маси тварин; для ПГ-540 — 0,18 і 0,018 г/кг маси тварин; для ГлПГ-1136 — 0,15 і 0,015 г/кг маси тварин; для ПнПГ-790 — 1,7 і 0,17 г/кг маси тварин. Щурам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників здійснювали через 30 днів після початку експерименту. Тварин декапітували гільйотинним ножом, попередньо анестезу-

Таблиця 1. Гематологічні показники у щурів

Речовина	Доза, ДЛ <sub>50</sub>	Еритроцити, ×10 <sup>12</sup> /л	Гемоглобін, ммоль/л	Лейкоцити, ×10 <sup>9</sup> /л
Контроль		4,5±0,2	8,7±0,3	12,5±0,4
ПГ-540	1/10	2,3±0,2*	5,1±0,3*	4,4±0,1*
	1/100	3,5±0,1*	6,4±0,2*	4,9±0,1*
ПГ-2106	1/10	2,7±0,2*	5,3±0,5*	3,8±0,3*
	1/100	4,1±0,3*	6,2±0,5*	4,9±0,4*
ГлПГ-1136	1/10	2,5±0,2*	5,2±0,3*	5,2±0,4*
	1/100	2,8±0,2*	6,3±0,2*	5,8±0,4*
ПнПГ-790	1/10	2,8±0,2*	6,2±0,4*	6,4±0,4*
	1/100	3,1±0,3*	6,7±0,4*	6,9±0,5*

\*  $p < 0,05$ ; достовірно при порівнянні з контролем. Тут і в табл. 2.

зучи тіопенталом натрію у дозі 50 мг/кг маси тварин. При дослідженні лейкоцитарної формули, морфології еритроцитів і лейкоцитів готували мазки крові. Гемоглобін визначали уніфікованим методом за допомогою стандартних наборів реактивів. Підрахунок лейкоцитів та еритроцитів проводили під мікроскопом у певній кількості квадратів лічильної сітки та перераховували на 1 мкл крові [4]. Лейкоцитарну формулу (відсоткове відношення різних видів лейкоцитів) підраховували у забарвлених мазках крові. Використовували уніфіковані методи фіксації та забарвлення мазків крові, а також мікроскопічне дослідження мазків. Ступінь інтоксикації оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ), який визначали спектрофотометричним методом [5], та за лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ) [2]. Результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** У щурів на 30-ту добу дії простих поліефірів у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> спостерігалось статистично достовірне зниження вмісту гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів на тлі підвищення вмісту нейтрофілів та еозинофілів відносно показників контролю (табл. 1).

Виявлені зміни були найбільш виразними за дії простих поліефірів у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub>. Одержані результати свідчать про те, що тривалий вплив простих поліефірів здатний призвести до розвитку в організмі експериментальних тварин анемії, гіпоксичного стану і лейкоцитопенії, яка супроводжується, як правило, порушенням імунного статусу.

Для інтегральної оцінки одержаних змін гематологічних показників розраховували ЛІІ за формулою

$$\text{ЛІІ} = \frac{(4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С})(\text{Пл} + 1)}{(\text{Лф} + \text{Мон})(\text{Е} + 1)}$$

де М — мієлоцити; Ю — юні гранулоцити; П — паличкоядерні; С — сегментоядерні гранулоцити; Пл — плазматичні клітини; Лф — лімфоцити; Мон — моноцити та Е — еозинофіли.

У контрольних тварин ЛІІ дорівнював 0,210±0,015. ЛІІ у тварин, яких піддавали тривалому впливу досліджуваних речовин, достовірно підвищувався і в середньому дорівнював при дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> — 0,32±0,02; при дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> — 0,26±0,01. Одержані результати свідчать про розвиток в організмі інтоксикаційного синдрому за дії досліджуваних простих поліефірів.

Ступінь інтоксикації оцінювали також за вмістом МСМ, основну частину яких становлять пептиди, глікопептиди, продукти деградації фібриногену, альбуміну, тромбіну, фрагменти колагену та інші речовини білкової природи, а також похідні ліпідів і фосфоліпідів.

Результати досліджень свідчили про достовірне підвищення відносно контролю вмісту МСМ у сироватці крові тварин за умов впливу простих поліефірів у дозі 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> (табл. 2). Найбільш виразними ці зміни були за дії простих поліефірів у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub>. Підвищення рівня МСМ у крові може бути зумовлено порушенням їхньої елімінації з організму, посиленням утворення їх в тканинах за рахунок деградації білкових молекул або поєднанням обох цих механізмів.

за дії простих поліефірів ( $M \pm m$ )

Нейтрофіли, %		Лімфоцити, %	Моноцити, %	Еозинофіли, %
паличкоядерні	сегментоядерні			
2,4±0,3	24,5±2,1	67,5±2,9	3,4±0,3	1,2±0,1
6,4±0,2*	39,4±2,4*	49,7±3,7*	2,1±0,1*	2,4±0,2*
5,2±0,2*	30,5±2,9*	59,7±4,1*	2,8±0,2*	1,8±0,1*
5,9±0,2*	38,5±2,9*	51,0±4,8*	2,5±0,2*	2,1±0,2*
4,3±0,2*	35,5±3,1*	55,8±5,1*	2,9±0,3*	1,6±0,1*
5,2±0,3*	36,8±3,2*	53,6±4,1*	2,4±0,2*	2,0±0,2*
4,8±0,4*	30,1±2,9*	60,5±3,7*	3,1±0,2*	1,5±0,2*
4,4±0,3*	34,2±3,1*	56,7±3,8*	2,90±0,31	1,8±0,1*
3,9±0,3*	32,1±3,3*	59,3±4,3*	3,3±0,2	1,4±0,2*

Таблиця 2. Вміст МСМ у сироватці крові щурів за дії простих поліефірів ( $M \pm m$ )

Речовина	Доза, ДЛ <sub>50</sub>	МСМ, у. о.
Контроль		0,251±0,003
ПГ-540	1/10	0,342±0,002*
	1/100	0,326±0,002*
ПГ-2106	1/10	0,286±0,003*
	1/100	0,274±0,002*
ГлПГ-1136	1/10	0,318±0,003*
	1/100	0,261±0,004*
ПнПГ-790	1/10	0,290±0,002*
	1/100	0,250±0,002*

Таким чином, ступінь змін показників білої та червоної крові корелював зі збільшенням вмісту МСМ, тобто показники мали дозову залежність. Як показують результати наших попередніх досліджень, продукти деградації біополімерів та їхніх комплексів можуть чинити виражену мембранотоксичну дію. Тому такі показники, як МСМ та ЛП, можуть бути критерієм оцінки ступеня

тяжкості патологічних порушень в організмі експериментальних тварин [6, 7] і вказувати на мембранотропну дію ксенобіотиків, що має велике прогностичне значення.

#### Висновки

Тривалий вплив простих поліефірів на основі пропіленгліколів, гліцеролу і пропіленгліколів та пентолу і пропіленгліколів у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> супроводжується суттєвими змінами показників клінічного аналізу крові: зниженням вмісту еритроцитів та гемоглобіну, лейкоцитопенією. В цих самих дозах прості поліефіри призводили до змін у лейкоцитарній формулі, які виражалися зниженням вмісту лімфоцитів та підвищенням вмісту сегментоядерних клітин. За дії простих поліефірів розвивається інтоксикаційний синдром, що підтверджується підвищенням лейкоцитарного індексу інтоксикації та вмісту в сироватці крові молекул середньої маси. Визначення цих показників має значення для обґрунтування механізмів біологічної дії простих поліефірів.

#### Список літератури

1. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. Львів: Наутилус, 1999. 308 с.
2. Белоусов А.Н. Влияние метода экстракорпоральной гемокоррекции с использованием магнитноуправляемого сорбента на клинико-лабораторные показатели интоксикации. Медицина сегодня и завтра 1999; 3-4: 89-91.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Каменський М.І. Біохімія людини. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. 744 с.
4. Камышиников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика; В 2 т. Мн.: Интерпресс-сервис, 2003. Т. 1. 463 с.
5. Оськина В.В., Чекалина К.И., Габриэлян Н.И. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах. Лаб. дело 1987; 2: 23-25.

6. Чаленко В.В. Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии. Пат. физиология 1991; 4: 13–14.

7. Шиманко И.И., Габриэлян Н.И., Милашенко А.П. Оценка токсичности сред организма при острой эндогенной патологии. Тер. архив 1982; 9: 8–11.

#### ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОСТЫХ ПОЛИЭФИРОВ

*О.А. Наконечная, С.О. Стеценко*

Изучены гематологические и биохимические показатели интоксикации у крыс в результате действия простых полиэфиров. Показано, что длительное воздействие этих веществ сопровождается существенными изменениями показателей клинического анализа крови: снижением содержания эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитопенией, а также изменениями в лейкоцитарной формуле — снижением содержания лимфоцитов на фоне повышения концентрации сегментоядерных клеток. Развитие интоксикационного синдрома подтверждается повышением лейкоцитарного индекса интоксикации и содержания в сыворотке крови молекул средней массы.

**Ключевые слова:** *простые полиэфиры, молекулы средней массы, лейкоцитарный индекс интоксикации.*

#### HEMATOLOGIC AND BIOCHEMICAL INDEXES OF RATS INTOXICATION BY ACTION OF POLYETHERS

*О.А. Nakonechna, S.O. Stecenko*

The hematologic and biochemical indexes in rats organism toxified by polyethers were studied. It was shown, that the prolonged action of polyethers are accompanied with significant alterations of clinical blood analysis indexes: decrease in erythrocytes and hemoglobin contents, leukocytopenia as well as with alterations in leukocytes formula viz. decrease in lymphocytes contents and increase in segment-nuclear cells. Development of intoxicative syndrome is verified by increase in intoxication leukocyte index magnitude and in blood serum contents of medium-mass molecules.

**Key words:** *polyethers, medium-mass molecules, intoxication leukocyte index.*

*Поступила 16.06.08*

## ИНГИБИРОВАНИЕ ПРОТЕИНКИНАЗЫ С КАК МЕТОД КОРРЕКЦИИ РЕНАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева, М.Э. Баринова,  
Х.В. Григорян, Е.Д. Крахоткина*

*Донецкий национальный медицинский университет*

В целях оценки эффективности коррекции ренальных дисфункций при сахарном диабете путем ингибирования протеинкиназы С проведен анализ функционального состояния почек через 1, 2 и 3 мес после введения аллоксана у крыс без коррекции (1-я группа) и при коррекции рубоксισταурином (2-я группа). Показано, что на ранних этапах сахарного диабета рубоксισταурин мало влиял на скорость клубочковой фильтрации, но предотвращал развитие протеинурии. В поздней стадии ингибирование протеинкиназы С ограничивало развитие гломерулосклероза, ведущего к снижению скорости клубочковой фильтрации у крыс 1-й группы. В отношении канальцевого аппарата ингибитор протеинкиназы С оказывал раннее сегментспецифическое влияние: через 1 мес ограничивал прирост реабсорбции глюкозы в проксимальном извитом канальце и стимулировал гипоосмотическую реабсорбцию электролитов в толстой восходящей части петли Генле, через 2–3 мес угнетение протеинкиназы С предотвращало декомпенсацию транспортных процессов в канальцах нефронов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нефропатия, протеинкиназа С.

Нарушение функции почек при сахарном диабете (СД) во многом определяется внутриклеточными механизмами действия ключевых патогенетических факторов СД [1, 2]. Так, гипергликемия, оксидативный стресс, активация ренальных и системных регуляторов (ренин-ангиотензиновая система, эндотелин-1), действующих через рецепторы, сопряженные с фосфолипазой С, ведут к стимуляции протеинкиназы С (ПкС) [3, 4]. Данный трансдуктор в физиологических условиях контролирует миграцию, деление, рост клеток и транспортные процессы в эпителиоцитах канальцев, а также функциональную активность мезангиальных клеток [5, 6]. При СД ПкС играет роль важнейшего посредника в инициации развития диабетической нефропатии (ДН). Логично предположить, что использование ингибиторов ПкС при ДН будет препятствовать морфофункциональным изменениям в почках. В ряде экспериментальных и пилотных клинических исследований подтверждена эффективность препаратов данной группы в снижении степени гломерулосклероза, протеинурии и интерстициального воспаления при СД [7, 8]. В то же время эти исследования очертили круг вопросов, требующих безотлагательного обсуждения. В частности, какие критерии могут ис-

пользоваться для оценки функциональной полноценности диабетических почек; какие механизмы адаптации и дезадаптации различных ренальных структур вовлечены в процесс развития ДН?

Целью данной работы стал анализ влияния ингибитора ПкС на функциональное состояние почек при моделировании СД 1-го типа.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 62 крысах-самцах линии Вистар массой (220±25) г, содержащихся в режиме свободного доступа к воде и пище. Моделирование СД 1-го типа проводили 52 крысам после 18-часового голодания путем введения аллоксана (16 мк/кг) в хвостовую вену животного. Показателем развития инсулярной недостаточности считали повышение уровня глюкозы в крови в пределах 12–24 ммоль/л на 14-е сутки эксперимента. Животных разделили на две группы: 1-я — 24 крысы без коррекции и 2-я — 28 крыс, которым вводили ингибитор ПкС — рубоксισταурин в дозе 10 мг/кг в день начиная с 14-х суток после моделирования СД [8]. Контролем служили 10 половозрелых интактных крыс.

Массу тела и показатели функционального состояния почек оценивали до начала эксперимента, через 14 сут, 1, 2 и 3 мес после введения аллоксана. Для сбора мочи

животных помещали в индивидуальные клетки, фиксируя объем выделенной мочи в течение 2 ч. Забор крови проводили утром с 8.00 до 10.00 часов. Концентрацию креатинина в пробах мочи и плазмы определяли фотометрически в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Осмолярность оценивали криоскопическим методом на осмометре «ОМКА 1Ц-01». Концентрацию натрия в моче и плазме определяли на фотометре ФПЛ-1 методом пламенной фотометрии. Для анализа парциальных функций почек изучали следующие показатели: диурез, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), экскреторную фракцию натрия ( $EF_{Na}^F$ ) и воды ( $EF_{H_2O}^F$ ), клиренс осмотически активных веществ ( $C_{osm}$ ), натрия ( $C_{Na}$ ) и воды, свободной от натрия ( $C_{H_2O}^{Na}$ ), а также максимальную реабсорбцию осмотически свободной воды ( $T_{H_2O}^C$ ) и глюкозы ( $T_m^G$ ), концентрационный индекс ( $U_{osm}/P_{osm}$ ), которые рассчитывали по общепринятым формулам [7]. Для оценки протеинурии определяли концентрацию белка в моче и рассчитывали суточную экскрецию белка (мг/сут). Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием корреляционного анализа [9].

**Результаты.** Через 14 сут после моделирования СД выявлено повышение диуреза на 15 % ( $p < 0,05$ ) относительно контроля, что было связано с увеличением СКФ на 18,82 % ( $p < 0,05$ ) и сопровождалось увеличением клиренса натрия на 14,55 % ( $p < 0,05$ ). При этом  $EF_{H_2O}^F$  и  $EF_{Na}^F$  не отличались статистически значимо от контроля. Приведенные данные свидетельствуют о развитии адаптационного ответа в почечных канальцах. Это подтверждалось величиной  $T_m^G$ , превысившей контроль на 93,25 % ( $p < 0,001$ ), и  $T_{H_2O}^C/СКФ$ , превысившей контроль на 62,64 % ( $p < 0,01$ ). Отмечена также реакция толстой восходящей части петли Генле (ТВЧПГ), где осуществляется селективный транспорт электролитов:  $C_{H_2O}^{Na}$  повышался на 19,26 % относительно контроля, при этом изменение  $T_{H_2O}^C$  было менее выраженным и составляло 14,1 % ( $p < 0,05$ ).

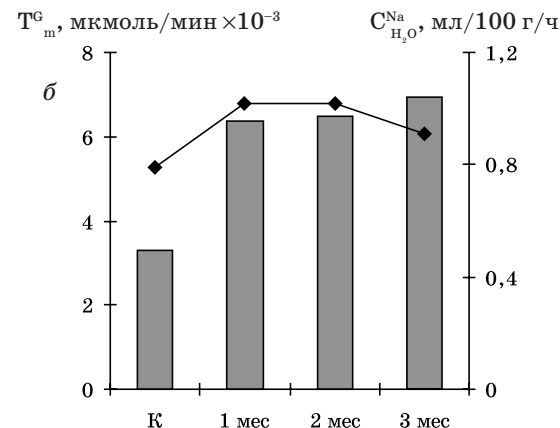
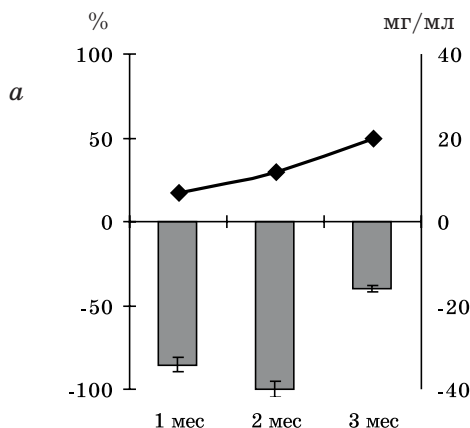
Через 1 мес после моделирования СД зарегистрированы выраженные различия функции почек у животных 1-й и 2-й групп. У экспериментальных крыс без коррекции диурез вырос на 36,96 % относительно показателя на 14-е сутки после моделирования СД и превысил показатель в контроле на 58,0 % ( $p < 0,01$ ). Это было связано как с гиперфильтрацией (СКФ увеличилась еще

на 18,68 % и на 41,0 % превысила контрольный показатель;  $p < 0,01$ ), так и со снижением канальцевой реабсорбции (отмечен рост экскретируемой фракции воды и натрия: соответственно на 15,4 и 22,8 %;  $p < 0,05$ ). Диссоциация функционирования сосудистых клубочков и канальцевого аппарата вела к потере натрия, которая, по данным  $C_{Na}$ , на 66,1 % превышала значение у интактных животных. У животных, получавших в течение 2 нед ингибитор ПкС, отмечена более эффективная динамика внутринефронных отношений, чем у крыс без коррекции СД. Повышение диуреза за прошедшие 2 нед составило 21,4 %, что было на 12,5 % ниже, чем у крыс без коррекции. При повышении СКФ на 13,48 % отмечен незначительный прирост  $EF_{H_2O}^F$  и  $EF_{Na}^F$  (на 7,28 и 10,24 %;  $p < 0,05$ ). Эти показатели оказались статистически значимо ниже, чем у крыс 1-й группы, соответственно на 7,57 и 11,41 % ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о тубулопротекторном эффекте ингибитора ПкС при СД. При анализе внутринефронного механизма реализации данного эффекта определено, что поддержание активности транспортных процессов на ранних сроках СД было в первую очередь связано с изменением модуляции энергозависимых транспортных процессов в проксимальном извитом канальце (ПИК) и ТВЧПГ. Так, у крыс 1-й группы за период с 14-х по 30-е сутки после введения аллоксана прирост  $T_m^G$  составил 12,5 % ( $p < 0,05$ ). При этом неизменным оставался показатель транспортных процессов в ТВЧПГ: величина  $C_{H_2O}^{Na}$  несмотря на повышение объемной загрузки нефрона не претерпела статистически значимых изменений за прошедший период. В условиях ограничения компенсаторных процессов в нефроне у животных 1-й группы была отмечена реакция собирательных трубок.  $T_{H_2O}^C$  выросла на 37,03 % и превысила контрольный показатель на 57,0 % ( $p < 0,01$ ). Так как  $T_{H_2O}^C/V$  оставался на уровне контроля, можно говорить о сохранении у данных животных способности к осмоконцентрированию мочи несмотря на выраженное повышение диуреза. При анализе межтубулярных отношений у крыс 2-й группы выявлена иная динамика. Так, ингибирование ПкС сопровождалось стабилизацией транспортных процессов в ПИК:  $T_m^G$  статистически значимо не менялся и был на 12,32 % ниже показателя в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). При этом  $T_m^G/СКФ$  уменьшился на 11,64 % и был на 7,39 % ниже такового в

1-й группе ( $p < 0,05$ ), хотя и превышал контроль на 44,0 % ( $p < 0,01$ ). Учитывая то, что в основе повышения реабсорбции глюкозы лежит увеличение экспрессии переносчиков и развитие гипертрофии клеток ПИК, можно предполагать, что ингибирование ПкС обеспечивает защитный эффект. Данное заключение базируется на том, что результатом гипертрофии при нарушении микроциркуляции, связанном с эндотелиальной дисфункцией и гипергликемией, будет формирование энергодефицита, дистрофии и гибели клеток [6]. Парадоксальным при этом может показаться результат сопоставления проксимальной реабсорбции с клиренсом натрия. Последний у животных, получавших рубоксистаурин, был на 16,52 % ниже, чем у крыс без коррекции ( $p < 0,05$ ). Это противоречие устраняется при анализе петлевой реабсорбции электролитов (рисунок). Как оказалось, стабилизация транспортных процессов в ПИК и повышение дистальной загрузки нефрона сопровождаются усилением адаптационной реакции ТВЧПГ —  $C_{H_2O}^{Na}$  увеличился на 8,7 % ( $p < 0,05$ ) и на 30,0 % превысил показатель в контроле ( $p < 0,01$ ). При этом прирост  $T_{H_2O}^C$  у крыс 2-й группы был на 6,31 % ниже, чем у крыс без коррекции, хотя отношение  $T_{H_2O}^C/V$  оказалось на 6,0 % выше контроля ( $p < 0,05$ ), что может отражать изменение адаптационной реакции противоточно-множительной системы и антидиуретического гормона на параметры гомеостаза при СД [2].

Через 2 мес при анализе функционирования почки у крыс 1-й группы выявлен прирост диуреза на 30,16 % ( $p < 0,01$ ). Прирост СКФ составил 6,3 % относительно показателя в период через 1 мес после моделирования СД ( $p < 0,05$ ) на фоне прогресси-

рующей протеинурии. Выявлено выраженное снижение интенсивности транспортных процессов в канальцевом аппарате почки.  $EF_{H_2O}$  и  $EF_{Na}$  увеличились соответственно на 22,4 и 30,8 % относительно показателя через 1 мес после моделирования СД ( $p < 0,01$ ). Снижение реабсорбционных процессов было связано в первую очередь с уменьшением компенсаторных процессов в ПИК:  $T_m^G$  и  $T_m^G/СКФ$  снизились соответственно на 14,30 и 19,43 % относительно таковых через 1 мес после моделирования СД ( $p < 0,05$ ). Отмечено нивелирование адаптационных возможностей ТВЧПГ:  $C_{H_2O}^{Na}$  снизился на 19,43 % ( $p < 0,05$ ) и возвращался к уровню у контрольных животных. Несмотря на прирост  $T_{H_2O}^C$  на 22,25 %  $T_{H_2O}^C/V$  снизился и стал на 6,08 % ниже показателя в контроле ( $p < 0,05$ ). У крыс, получавших ингибитор ПкС, функция почки характеризовалась своими особенностями. За прошедший месяц диурез вырос на 25,0 % ( $p < 0,01$ ), в результате чего стал на 17,1 % ниже ( $p < 0,05$ ), чем у крыс без коррекции. Как и в 1-й группе, это было связано в основном со снижением канальцевой реабсорбции, поскольку увеличение СКФ составило всего 8,33 % ( $p < 0,05$ ). Показатели  $EF_{H_2O}$  и  $EF_{Na}$  были на 14,07 и 20,89 % меньше, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ), а возросший  $C_{Na}$  — на 24,15 % ниже, чем у крыс 1-й группы ( $p < 0,01$ ). Такие изменения отчасти были связаны с различиями транспорта в ТВЧПГ:  $C_{H_2O}^{Na}$  был на 23,86 % выше, чем у крыс без коррекции ( $p < 0,05$ ). О поддержании оптимального структурно-функционального состояния ПИК свидетельствовал стабильный показатель  $T_m^G$ , хотя  $T_m^G/СКФ$  незначительно снизился (на 5,72 %) относительно показателя через 1 мес после моделирования СД. Сохра-



Показатели функционального состояния почек крыс с аллоксановым диабетом на фоне ингибирования ПкС: а — уровень протеинурии (линия — абс. значение, столбики — отличия от показателя в 1-й группе); б — динамика транспортных процессов в ПИК ( $T_m^G$ ) и ТВЧПГ ( $C_{H_2O}^{Na}$ )

нение интенсивности транспортных процессов в ПИК на фоне ингибирования ПкС предопределило на 37,0 % менее выраженную глюкозурию в сравнении с таковой у животных 1-й группы ( $p < 0,01$ ). Межгрупповое сравнение  $T_m^G$  и  $T_m^G/СКФ$  показало, что у животных 2-й группы эти показатели были на 5,70 и 8,22 % выше ( $p < 0,05$ ), что, по сути, отражает протекторный эффект рубоксистоурина на гломерулы и ПИК.

Это заключение подтверждалось и анализом состояния почек через 3 мес после моделирования СД. При статистически незначимом изменении диуреза за прошедший месяц данный показатель у крыс 1-й и 2-й групп превышал контроль соответственно на 112,5 и 82,5 % ( $p < 0,001$ ). В отношении СКФ у крыс 1-й группы зарегистрирована негативная динамика: данный показатель за 3-й месяц снизился на 12,0 % ( $p < 0,05$ ). В отличие от этого при ингибировании ПкС СКФ значимо не менялась и превышала показатель в контроле на 48,3 % ( $p < 0,01$ ). Таким образом, к концу 3-го месяца зарегистрированы выраженные межгрупповые различия в показателях диуреза и СКФ. При коррекции ингибитором ПкС диурез был на 16,7 % ниже, а СКФ — на 12,5 % выше, чем у животных без коррекции ( $p < 0,05$ ). Выраженный эффект ингибирования ПкС отмечен и по показателям канальцевой реабсорбции. Так, у крыс 1-й группы отмечалось прогрессивное снижение транспортных процессов в нефроне: прирост  $EF_{H_2O}$  и  $EF_{Na}$  составил 18 и 22 % относительно показателя через 2 мес исследования ( $p < 0,05$ ). У крыс 2-й группы изменение  $EF_{H_2O}$  и  $EF_{Na}$  носило статистически недостоверный характер. При этом данные показатели были на 31,37 и 41,12 % ниже, чем у крыс без коррекции ( $p < 0,01$ ). Такая манифестная разница отражает разную степень нарушений канальцевой реабсорбции у крыс при различном функциональном состоянии ПкС. Разница значений  $T_m^G$  и  $T_m^G/СКФ$  между животными 1-й и 2-й групп составила 18,20 и 7,74 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Поддержание стабильной функции ПИК к концу 3-го

месяца у крыс 2-й группы, тем не менее, сопровождалось снижением компенсаторных возможностей ТВЧПГ:  $C_{H_2O}^{Na}$  снизился на 8,0 %, но оставался на 19,63 и 33,82 % выше показателя в контроле и у крыс без коррекции. Замедленная динамика  $T_{H_2O}^C$  у животных, получавших ингибитор ПкС, сопровождалась отставанием транспортных процессов в собирательных трубках от таковых у крыс 1-й группы на 5,49 %. Более информативным оказалось отношение  $T_{H_2O}^C/V$ : у крыс 2-й группы данный показатель не имел статистически значимых отличий от контроля и на 9,52 % ( $p < 0,05$ ) превышал величину у крыс без коррекции. Такая динамика отражает сохранение способности диабетических почек к осмоконцентрированию на фоне ингибирования повышенной активности ПкС.

При изучении динамики гломерулярных эффектов ингибитора ПкС установлено, что на ранних этапах ДН рубоксистоурин мало влиял на СКФ, что сопровождалось повышением фильтрации, хотя и предотвращал нарушение проницаемости фильтрационного барьера [8] и прогрессирование протеинурии. На поздней стадии ингибирование ПкС ограничивает развитие гломерулосклероза, вызывающего снижение СКФ у крыс 1-й группы. В отличие от этого ингибитор ПкС оказывает раннее сегментспецифическое влияние на канальцевый аппарат. В отношении ПИК ранний эффект рубоксистоурина заключался в ограничении роста реабсорбции глюкозы и лимитировании гипертрофических процессов [6], тогда как благодаря поздним цитопротекторным эффектам препарата [3] происходит оптимизация функции проксимального канальца. В ТВЧПГ эффект ингибитора ПкС проявлялся ранней стимуляцией функциональной активности, стабилизацией адаптационных возможностей в течение 2 мес и поддержанием эффективной осморегуляции к концу 3-го месяца.

Таким образом, результаты данной работы свидетельствуют о возможности коррекции ренальных дисфункций при СД путем ингибирования ПкС.

#### Список литературы

1. *Ossman S.S.* Diabetic nephropathy: where we have been and where we are going. *Diabetes Spectrum* 2006; 19: 153–156.
2. *Rebsomen L., Raccah D., Tsimaratos M.* Diabetes mellitus and renal tubule functions. *Nephrol. Ther.* 2006; 2, 1: S28–31.
3. *Meier M., King G.L.* Protein kinase C activation and its pharmacological inhibition in vascular disease. *Vasc. Med.* 2000; 5: 173–185.

4. Mingzhang G., Mack H., Ferenc K. Upregulation of PKC genes and isozymes in cardiovascular tissues during early diabetes. *Physiol. Genomics*. 2003; 12: 139–146.
5. Шамхалова М.Ш., Клефтортова И.И., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Поражение почек при сахарном диабете 2-го типа (обзор). *Тер. архив* 2006; 10: 27–33.
6. Satriano J., Vallon V. Primary kidney growth and its consequences at the onset of diabetes mellitus. *Amino Acids* 2006; 31, 1: 1–9.
7. Нефрология; Под ред. И.Е. Тареевой. М., 2000: 448–453.
8. Idris I., Richard D. Protein kinase C inhibition: a novel therapeutic strategy for diabetic microangiopathy. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2006; 3, 3: 172–178.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459 с.

#### ІНГІБУВАННЯ ПРОТЕЇНКІНАЗИ С ЯК МЕТОД КОРЕКЦІЇ РЕНАЛЬНИХ ДИСФУНКЦІЙ ЗА УМОВ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

*Е.Ф. Барінов, О.М. Сулаєва, М.Е. Барінова, Х.В. Григорян, О.Д. Крахоткіна*

З метою оцінки ефективності корекції ренальних дисфункцій за умов цукрового діабету шляхом пригнічення активності протеїнкінази С проведено аналіз функціонального стану нирок через 1, 2 і 3 міс після ін'єкції алоксану в щурів без корекції (1-ша група) та при корекції рубоксистаурином (2-га група). Показано, що на ранніх етапах цукрового діабету рубоксистаурин не впливав на швидкість клубочкової фільтрації, але запобігав розвитку протеїнурії. Через 3 міс пригнічення активності протеїнкінази С обмежувало розвиток гломерулосклерозу, який в щурів 1-ї групи призводив до зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Стосовно каналцевого апарату інгібітор протеїнкінази С справляв ранній сегментспецифічний вплив: через 1 міс обмежував приріст реабсорбції глюкози у проксимальному сегменті нефронів і стимулював гіпоосмотичну реабсорбцію електролітів у товстій висхідній частині петлі Генле, через 2–3 міс інгібування протеїнкінази С запобігало декомпенсації транспортних процесів у каналцях нефронів.

*Ключові слова:* цукровий діабет, нефропатії, протеїнкіназа С.

#### PROTEIN KINASE C INHIBITION AS METHOD OF RENAL DYSFUNCTION CORRECTION UNDER DIABETIC NEPHROPATHY

*E.F. Barinov, O.N. Sulayeva, M.E. Barinova, H.V. Grigoryan, E.D. Krahotkina*

To estimate the efficacy of renal dysfunction correction by protein kinase C inhibition at diabetes mellitus the analysis of kidney functional state was performed in diabetic rats without correction (1<sup>st</sup> group) and under Ruboxistaurin administration (2<sup>nd</sup> group) at 1, 2 and 3 months after alloxan injection. It was shown, that at early stage of protein kinase C inhibition prevent filtrating barrier alteration without effect on glomerular filtration rate. Later this drug limited glomerulosclerosis and filtration decline development. More over protein kinase C inhibition has early segment specific effect. It appears in limitation of proximal reabsorption over stimulation and increase of hypoosmotic activation of electrolytes reabsorption in thick ascending limb of Henle's loop after 1 month of experiment. Late effect of Ruboxistaurine results in tubuloprotection and prevention of transport decompensation.

*Key words:* diabetes mellitus, nephropathy, protein kinase C.

*Поступила 18.03.08*

## ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПРИЖИТТЄВОСТІ І ДАВНОСТІ ЗАПОДІЯННЯ МЕХАНІЧНИХ УШКОДЖЕНЬ ШКІРИ, ПІДШКІРНО-ЖИРОВОЇ КЛІТКОВИНИ ТА М'ЯЗІВ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**В.К. Сокол**

*Харківський національний медичний університет*

Аналізується сучасний стан лабораторної діагностики прижиттєвості та давності за-подіяння механічних ушкоджень шкіри при судово-медичних дослідженнях. Зроблено висновок про необхідність розробки нових інформаційних та об'єктивних методик, заснованих на сучасних методах дослідження.

**Ключові слова:** *судова медицина, ушкодження, діагностика.*

Аналіз смертності в Україні, за даними судово-медичної служби за 17 років (1987–2004 рр.), показав, що випадки смерті насильницької природи становили 47,1 % від загальної кількості виконаних судово-медичних експертиз (досліджень) трупів. Середня кількість спостережень насильницької смерті у відсотках до населення Харківської області за 17 років збільшилась у 1,3 раза (з 0,106 до 0,160 %), але у період 1992–2004 рр. відмічено спад у 0,9 раза [1].

Серед причин насильницької смерті значне місце займає механічна травма, яка характеризується високим рівнем летальності [2]. Так, за даними [3], серед загиблих від насильницької смерті друге місце займають випадки смерті від механічної травми, в усіх вікових групах від 20 до 60 років летальність чоловіків у 3 рази більше, ніж у жінок.

Центральним питанням судово-медичної експертизи залишається експертиза трупа, насамперед судово-медична експертиза ушкоджень тіла. Встановлення механізмів ушкоджень дозволяє визначати умови і конкретизувати обставини заподіяних ушкоджень. Цьому присвячено багато робіт, результати яких широко використовуються в експертній практиці. Головним їх недоліком є те, що результати цих досліджень недостатньо конкретні та не повною мірою відповідають наявним потребам.

Визначення прижиттєвості ушкоджень є особливо важливим при судово-медичному дослідженні трупів, що піддалися вираженим посмертним змінам. На жаль, це пи-

тання ще далеко від остаточного вирішення. Дотепер чіткість та точність визначення давності заподіяння ушкоджень залишається незадовільною, у зв'язку з чим доцільним є пошук нових підходів і методів дослідження, які дозволили б суттєво підвищити точність визначення часу заподіяння травми [4].

Найчастішим об'єктом при судово-медичній експертизі механічних ушкоджень є шкіра людини, яка першою сприймає на себе енергію травмуючого предмета і деколи стає єдиним доказом минулої травматизації організму. Клітини шкіри відіграють важливу роль у її структурних перебудовах, що потрібно враховувати при судово-медичних дослідженнях травматичних ушкоджень [5]. З віком спостерігається атрофія шкіри зі зменшенням товщини всіх її шарів [6]. Отже, при експертних дослідженнях необхідно зважати на мікроморфометричні показники шкіри з урахуванням віку.

Від дії тупих предметів утворюються механічні ушкодження усіх видів: садно, синці, забої, рани, переломи тощо, вид яких визначається варіантом травмуючої сили дії тупого предмета.

Морфологічні особливості ушкодження значною мірою залежать від конкретного механізму дії травмуючого предмета. Так, В.В. Балалаєвим (1964) доведено, що морфологічні характеристики садна залежать від кута сходження двох сторін травмуючого предмета і кута, під яким проводиться дія.

Найбільш докладне формулювання зустрічається у Н.Н. Тагаєва [6]: «Садно —

це механічне пошкодження шкіри або слизової оболонки, що виникає від тиску і тертя поверхні тупого знаряддя травми об тіло або тіла об поверхню тупого знаряддя і охоплює епідерміс і сосочковий шар дерми або верхній шар епітелію слизової». Показано, що в залежності від розташування садна розрізняються строки його загоєння (А.Ф. Кулик, 1975). У [7] відмічається, що при глибокому садні блідий колір на його місці візуально можна виявити через 30 днів і більше, а за допомогою стереоскопії — через декілька місяців.

Складнішим виявляється експертиза муміфікованих трупів у зв'язку з суттєвими макро- і мікроскопічними змінами показників у всіх м'яких тканинах. Після висихання шкіри садна набували такий самий колір, як і неушкоджена муміфікована шкіра, а площа садна при висиханні суттєво зменшувалась [8].

Для визначення давності утворення синців використовують критерії, засновані на зміні кольору синців у процесі загоєння. Також при експертизі пошкоджень використовують різні хімічні, спектральні, імунологічні, цитологічні та інші методи дослідження [9]. Доведено, що синці, які виникли прижиттєво, можуть бути будь-якого кольору, а ті, які виникли після смерті, — тільки пурпурового і його відтінків та синього кольору [10]. Для розрізнення синців та трупних плям рекомендується досліджувати м'які тканини на розрізі, а також за допомогою ультразвукового дослідження: трупна пляма на відміну від синця не дає додаткових сигналів при ехографічному дослідженні [6].

В експериментах підтверджена можливість виникнення посмертних синців, частота виникнення та ступінь вираженості яких залежать від їхнього розташування, причини та давності настання смерті [11].

Проаналізувавши механізми формування посмертних синців у залежності від локалізації, причини і терміну настання смерті, С.С. Бондарь відмічає, що ззовні дані синці були такі ж, як і прижиттєві; диференціація їх макроскопічно, а також за допомогою мікроскопії не можлива [11].

Для виявлення давності заподіяння ушкодження використовують найбільш інформативні морфологічні ознаки, для розвитку яких необхідний певний час. Такими морфологічними ознаками є клітинні реакції [12]. Лейкоцитарна реакція є однією з важливіших прижиттєвих реакцій організму

і залежить від різновиду ушкодження, сили і тривалості впливу травмуючого фактора [13]. Ці фактори зумовлюють різний ступінь і строки розвитку лейкоцитарної реакції, що свідчить не тільки про прижиттєвість, а й про давність виникнення механічних ушкоджень. Найбільш ранньою і універсальною є судинна реакція на травму із певною послідовністю розвитку: як наслідок рефлекторної реакції виникає спазм судин, який змінюється їх паралітичним розширенням і гіперемією із підвищенням кількості лейкоцитів у просвіті судин. Встановлено, що вазодилатація і гіперемія, а також реактивний набряк у зоні травми є безумовними ознаками прижиттєвості її походження [14].

У зв'язку з тим що термін появи клітинних елементів навколо ушкодження різний, їхня ідентифікація може використовуватись у якості методики визначення прижиттєвості ушкоджень [15]. Так, одним із ранніх показників прижиттєвої реакції тканин на механічну травму може бути поява сполучнотканинних клітин з високою активністю лужної фосфатази, збільшення кількості клітин гістіофіброцитарного ряду; наявність осередків легкої і чіткої базофілії та пікринофілії колагенових волокон. У посмертних саднах сполучнотканинних клітин з активністю лужної фосфатази не виявлено; у дермі відмічено морфологічні ознаки механічного ушкодження, у колагенових волокнах — нерівномірну фуксинофілію [16]. Морфологічна картина ушкодження дозволяє чітко визначати його термін за рахунок змін стану клітинних елементів та розвитку реакцій тканин [14].

У дослідженнях за допомогою мікроскопічного і морфометричного методів виявлено уповільнення розвитку запально-репаративного процесу у м'яких тканинах [17] у зв'язку з тривалою екзогенною інтоксикацією зі зниженням імунітету досліджуваних осіб, а також із самим ефектом травми. Автором розроблено метод, який дозволяє точно і достовірно визначати давність ушкодження, що виникло у термін до 6 год з моменту травми (за допомогою рівнянь регресії) і до 24 год (з використанням таблиці), а орієнтовно до 5 діб після ушкодження.

Інші дослідники вивчали часовий період епідермальної клітинної проліферації у проміжку від 0 год до 32 днів з використанням бромдеоксидуридину. Результати дослідження показали, що у зразках як прижиттєвих, так і посмертних тканин мічені

індекси значно збільшені у період 32–60 год після нанесення ушкодження [18].

Звертається увага на те, що у прижиттєвих ушкодженнях 10-хвилинної давності на відміну від посмертних поряд із судинними та загальнотканинними реакціями гісто- та ензимогістологічно виявляються порушення показників окислювально-відновних процесів, енергетичного та вуглеводно-фосфорного обміну речовин. Спостерігалась своєрідна реакція шкіри на механічну травму, яка виявилась виникненням відросткових сполучнотканинних клітин типу фібробластів, що мають високу активність лужної фосфатази і розташовуються навколо судин. Кількість таких клітин зі збільшенням терміну травми зростає. Виявленню таких фібробластів як показника прижиттєвості травми автори надають велике значення.

Кількісний вміст транспортера глюкози 1 і судинного фактора росту ендотелію вивчали як діагностичні маркери давності ушкоджень, що призвели до смерті, а також для визначення давності травми [18]. Крім того, вивчали наявність фібронектину і тенасцину в ушкоджених тканинах [19].

Одним з об'єктивних і цілком вірогідним методом визначення давності виникнення крововиливів та синців, особливо в ранні терміни, є кількісні спектральні дослідження вмісту метгемоглобіну в цих зонах. Зі збільшенням терміну давності синців і крововиливів спочатку змінюється питома вага метгемоглобіну по відношенню до всього гемоглобіну синців [19].

У дослідженнях показано, що, наприклад, черепно-мозкова травма ускладнює перебіг геморагічного шоку. Проте у випадках поєднання гострої крововтрати з алкогольною інтоксикацією легкого ступеня спостерігається переважно повільний темп настання смерті. Ймовірно, це пов'язано з анальгезуючим ефектом етанолу, який сприяє зменшенню порога больового шоку і подовженню термінального періоду. Разом з тим тяжке алкогольне отруєння в більшості випадків призводило до смерті в короткий проміжок часу з початку кровотечі, що особливо яскраво виявлялося при поєднанні алкогольної інтоксикації з черепно-мозковою травмою [19].

Виявлені відмінності у вмісті патогенних мікроорганізмів у залежності від давності настання смерті. Так, у матеріалі з м'яких тканин осіб, загиблих від гнійно-септичних ускладнень при політравмі, від-

мічена найбільша кількість бактерій *Enterobacter cloacae* і *E. coli* у період після 24 год після настання смерті людини, що може бути критерієм при визначенні давності настання смерті [20].

На думку більшості судових медиків, експертиза розчленованого трупа є однією з найскладніших. В залежності від рівня травмизації прижиттєвого розчленування тіла або після смерті кровонаповнення фрагментованих частин розрізнялося. І у часовому аспекті такі традиційні показники гниття, як трупна зелень, емфізема та мацерація шкіри, мали таку послідовність інтенсивності розвитку по черзі зростання: кінцівки — голова — верхня частина тулуба — нижня частина тулуба [21].

У описаних випадках доцільним є використання методу діелектричної проникності м'яких тканин, наприклад шкіри, адже при його застосуванні не має значення стан зразків дослідження, не потрібна попередня підготовка об'єктів, невеликий об'єм зразків, результати готові через 2–3 хв від початку вимірювання [22].

При пошкодженні шкіри трупа тупими предметами відбувається зміна її біофізичних властивостей, що виявилися найбільшими у випадках дії тупих предметів у агональному періоді та найменшими при травмизації через 15 год і більше після зупинки серця. Це дозволяє диференціювати прижиттєвість і посмертність нанесених пошкоджень, а також встановлювати час їх нанесення по відношенню до моменту зупинки серця [23].

Дослідження визначення давності виникнення синців засновані на змінюванні коефіцієнта теплопровідності в ділянці синця як у трупів, так і у живих осіб, яке зумовлено виходом крові із судинного русла і призводить до підвищення тиску в зоні ушкодження [24]. Відмічено різницю у динаміці температури синців у залежності від статевої належності тільки при локалізації останніх на тулубі. Представлено результати порівняльного аналізу коефіцієнтів теплопровідності шкіри у прижиттєвих та посмертних ранах, одержаних за допомогою оригінального програмно-апаратного комплексу; зважали на ступінь впливу ряду екзо- і ендогенних факторів [25]. Все це необхідно обов'язково враховувати при визначенні давності виникнення синців. На жаль, цей метод достатньо складний і не завжди може бути використаний. Так, стан алкогольного сп'яніння виключає можли-

вість діагностики давності синців розробленими методами в гострому періоді інтоксикації.

При вивченні впливу зовнішніх екстремальних чинників на організм [26] важливим є посмертне встановлення функціональних особливостей імунної системи. Виявлено, що протягом перших 3–6 год після травми імуноглобуліни G, A і M зникали, що пояснюється впливом на організм прижиттєвої травми. Через 6 год після травми вони проявлялися, їхня кількість різко збільшувалась, а потім зменшувалась і незначно коливалася протягом 3 діб і більше [27].

Вирішуючи питання про давність заподіяння ушкоджень, треба враховувати, що імунні зрушення відображають не тільки причину смерті, а й вплив прижиттєвих захворювань. Наприклад, алкоголь впливає на кількісні та якісні показники T- і В-лімфоцитів [28]. Встановлена статистично достовірна залежність динаміки імунних показників трупної крові. З'ясовано, що здатність лімфоцитів трупної крові до розеткоутворення залежить від концентрації алкоголю в крові з урахуванням давності настання смерті [29]. Доказано, що T-хелпери і T-супресори зберігають свою активність протягом 6–48 год посмертного періоду, що є достовірним критерієм при визначенні давності настання смерті [30].

Оцінка концентрації етилового алкоголю в гематомах дає можливість встановити стан алкогольного сп'яніння під час одержання травми, визначити тривалість життя після травми та послідовність одержання тілесних ушкоджень до або після вживання етилового алкоголю [31].

Проводились дослідження впливу етанолу на здатність T- і В-лімфоцитів до розеткоутворення у залежності від його вмісту та температурних умов. Етанол в крові людей, загиблих від травм, надає фіксуючу дію клітинам та зберігає здатність лімфоцитів до розеткоутворення у термін до двох діб. Проте здатність лімфоцитів до розеткоутворення восени–взимку вище, ніж навесні–влітку. Отже, при встановленні давності настання смерті за цими показниками необхідно враховувати вплив температури довкілля [32].

В останні роки запропоновані методики дослідження колагенів, цитокінів та факторів росту як маркерів визначення давності заподіяння ушкодження [32]. Для визначення давності тілесного ушкодження можна використовувати позаклітинні матричні

компоненти, що залучені у процес заживлення травми (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  тощо) [33].

При виконанні судово-медичної експертизи трупа поряд з визначенням кількісного вмісту алкоголю в рекомендованому комплексі об'єктів доцільним є дослідження на алкоголь згортків крові, що утворились прижиттєво. За даними кількості етанолу в гематомі, ступеня його дифузії з гематоми та швидкості виділення з організму можна визначити мінімальну тривалість життя після травми з урахуванням того факту, що основний об'єм гематоми утворюється за перші три години [34].

В останній час проводиться робота по створенню єдиної математичної моделі аутолізу за даними постмортальної імпедансометрії органів трупа, морфометричного дослідження ступеня постмортальної дегенерації тканин трупа, термометрії та інших традиційних досліджень [35].

Розглянуто питання математичної похибки сучасних термометричних моделей посмертного охолодження тіла. Найбільший вплив на похибку визначення давності настання смерті справляє точність вимірювання посмертної температури тіла і температури навколишнього середовища [36].

Прижиттєвість та посмертність виникнення тілесних ушкоджень в ранні строки анте- і постмортального періоду можна встановлювати за допомогою біофізичних методів дослідження [37].

Результати досліджень свідчать про те, що рентгенологічний та люмінесцентний методи дають можливість виявити наявність ліпідів, білків та нуклеїнових кислот у гістологічних зрізах шкірних покривів. Трихвильовим методом люмінесцентного спектрального аналізу встановлено статистично достовірне підвищення кількісного вмісту ліпідів, білків і нуклеїнових кислот в сосочковому та сітчастому шарах дерми, апоневрози, сальних і потових залозах як в ділянці прижиттєвого крововиливу, так і в симетрично розташованій інтактній ділянці відносно аналогічних показників у ділянках тіла з синцями, яких заподіяли після смерті. Відмічається, що одночасне використання методів підвищує їхню ефективність до 97,5 % [38].

Для встановлення строків утворення тілесних ушкоджень використовують сучасні методи медичної візуалізації, зокрема комплексне сонографічне дослідження з використанням порогової відеоденситомет-

рії та ультразвукової гістографії. Сонографія у реальному масштабі часу, у режимі сірої шкали дозволяє чітко діагностувати наявність внутрішньотканинної гематоми незалежно від строків її нанесення. Давність крововиливів можна встановити у строк до 1 місяця і залежить від локалізації [39]. Використання УЗ-гістографії дозволяє з великим ступенем імовірності робити висновки про строки нанесення синців *in vivo* [40]. Так, для визначення ультразвукової щільності синців на різних строках після травми використовували ультразвукове сканування у режимі гістографії з оцінкою за 256 градаціями сірої шкали [41]. В цих дослідженнях спостерігались значні розрізнення ширини основи гістограми на ушкодженій стороні по відношенню до такої на нетравмованій стороні. Зі збільшенням часу після травми визначено характерні особливості змінювання ширини основи гістограм, висоти і конфігурації їх піків, цифрові значення яких свідчили про статистичну достовірність визначених розрізень і строки заподіяних ушкоджень.

Для діагностики патологічних станів використовують дані оптичних показників біологічних тканин (коефіцієнта поглинання, коефіцієнта розсіювання і фактора анізотропії) [42]. У основі їх застосування лежить той факт, що всі основні біохімічні і клітинні компоненти тканин і крові мають характерні «індивідуальні» спектри поглинання, віддзеркалення, розсіювання і люмінесценції. Вони різні для м'яких тканин і ділянок ущільнень в них, для окисненого і відновленого стану молекул в клітинах тканини. Загальне ж процентне співвідношення різноманітних біохімічних і анатомо-морфологічних компонентів в тканинах є різним для стану норми і патології органів і систем організму. Отже, загальний функціональний і патофізіологічний стан тканин відображується на їх загальних оптичних властивостях, які можуть бути зареєстровані методами лазерного спектрального аналізу, спектроскопії розсіяння і поглинання тощо [40].

Встановлено, що морфологічним змінам в зоні травми передують функціональні, які пов'язані з активністю ензимів [43]. Вже у перші хвилини після травми діагностичними ознаками ензимної відповіді тканин є кількісні зміни гідролаз, оксидоредуктаз, естераз, пептидаз, трансфераз, АТФази у периферичній та центральній зонах.

У судово-медичній практиці актуальним є виявлення ролі біологічно активних речо-

вин у розвитку місцевого запалення. Їх використовують як маркери прижиттєвості й давності виникнення ушкоджень шкіри [44].

Хроматографічні та спектрофотометричні характеристики напівкількісного та якісного аналізу геміну дозволяють вірогідно відрізнити прижиттєві синці від посмертних [45].

У інших дослідженнях встановлено, що динаміка зміни різності коефіцієнтів поглинання зразків травмованої і неушкодженої шкіри не залежить від характеру ушкоджень (садно, рана, странгуляційна борозна) і корелює з давністю нанесення травми [46].

Новим перспективним напрямком у встановленні факту прижиттєвого або посмертного характеру ушкоджень біологічних тканин людини є використання сучасних методів статистичного аналізу їх мікроскопічних зображень. На даний час переважають методи, засновані на оцінці статистичних моментів скалярних параметрів — розподілі інтенсивності [47].

За останнє десятиріччя в оптичній діагностиці поряд із статистичними підходами почали використовувати методи фрактального аналізу геометричної структури біологічних тканин людини [48]. У дослідженнях виявлено, що величина екстремумів локальних значень інтенсивності в ділянці садна значно менша, ніж значення в зображенні неушкоджених ділянок. Цю особливість пов'язують з крововиливами в зоні ушкодження, що оптично проявляються у поглинанні випромінювання [49]. Проте завдяки зазначеному аналізу зображень гістологічних зрізів шкіри із прижиттєвими та посмертними ушкодженнями не виявлено достатньо достовірних критеріїв їх диференціації. Більш інформативним були дослідження спектрів потужності розподілів інтенсивності мікроскопічних зображень гістологічних зрізів шкіри людини. В ході дослідження встановлено, що для неушкодженої шкіри характерним є самоподібний характер її елементів (пластинки епітелію та фібрили колагенової сітки дерми); координатний розподіл інтенсивності її мікроскопічного зображення — самоподібний або фрактальний [50].

Прижиттєве ушкодження шкіри призводить до руйнації масштабної геометричної побудови її мікроструктури, але завдяки збереженню певної механічної пружності така руйнація відбувається частково; зберігається певна самоподібність розподілів інтенсивності у вигляді декількох лінійних нахилів залежностей.

Посмертні ушкодження виявляються у повній статистизації розподілу інтенсивності відповідних зображень — це зумовлено як механічними, так і трупними змінами.

Результати експериментальних досліджень тілесних ушкоджень з використанням інфрачервоної спектроскопії показали суттєві відмінності форми та інтенсивності хвилі в залежності від давності заподіяння ушкодження — інтенсивність хвилі у місцях ушкодження шкіри, нанесеного за 5 хв до смерті, була більше, ніж у місцях ушкодження, нанесеного після смерті [51].

За останнє десятиріччя для оцінки стану кровотоку у мікросудинах все більше використовується методика лазерної доплерівської флуометрії. Показники залежать від швидкості кровотоку, кількості функціонуючих капілярів та гематокриту крові [52].

За допомогою сучасних судово-медичних критеріїв діагностики можна встановлювати давність настання смерті. У дослідженнях на основі методів поляризаційного аналізу зображень гістологічних зрізів біологічних тканин трупа людини пропонується та обґрунтовується новий підхід у вирішенні завдання — встановлення сукупності диференційних критеріїв для об'єктивного визначення давності настання смерті за комплексом поляризаційних, матричних, статистичних та кореляційних параметрів лазерних зображень біотканин різної морфологічної будови. Так, розроблено методика проведення моніторингу часових посмертних морфологічних змін біотканин людини, що базується на моделі їх зображення у вигляді двокомпонентної аморфно-кристалічної структури. Виявлено, що часова динаміка трупних змін біотканин супроводжується змінами структури їх мікроскопічних поляризаційних зображень. З урахуванням даного ефекту встановлено взаємозв'язок між змінами координатних розподілів азимутів і еліптичностей поляризаційних зображень гістологічних зрізів

біологічних тканин та часовим інтервалом після настання смерті. Визначено, що процеси трансформації архітектонічної структури біотканин, зумовлені динамікою їхніх посмертних змін, зменшують відносні значення елементів матриці Джонса. Встановлено прямий зв'язок між зміною середнього значення координатного розподілу фазового елемента матриці Джонса та давності настання смерті. Також виявлено, що визначення статистичної та кореляційної структури (середнє та дисперсія розподілів інтенсивності, напівширина та дисперсія аутокореляційних функцій) мікроскопічних зображень гістологічних зрізів біотканин сприяє підвищенню точності визначення давності настання смерті у проміжку від 1 до 115 год після смерті [53].

Наявність механічних та фізичних ушкоджень впливає на поляризаційну структуру біотканин, яка в різний час від моменту заподіяння тілесних ушкоджень та в різні проміжки від моменту настання смерті змінюється [54].

Діагностика прижиттєвого та посмертного походження тілесних ушкоджень у багатьох випадках і сьогодні є невирішеною проблемою для судового експерта. Практичний досвід надає можливість експерту використовувати макроскопічну діагностику, оптичну мікроскопію та інші методи дослідження для підтвердження діагнозу.

В даний час в судовій медицині, так само як і в медицині взагалі, збільшується значущість лабораторних досліджень, тому перед судовими медиками постає завдання їх подальшого удосконалення. У зв'язку з цим було б доцільним розробити нові підходи та засоби аналізу оптичних зображень шкіри, ефективних для визначення та моніторингу її патологічних змін, пов'язаних із вирішенням різноманітних завдань, таких як діагностика прижиттєвості та давності утворення ушкоджень, визначення давності настання смерті тощо.

### Список літератури

1. *Малик О.Р.* Аналіз смертності в Україні за даними судово-медичної служби у 1987–2004 рр. Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики: Мат. Міжнар. наук.-практ. конференції судових медиків та криміналістів, присвяченої 200-річчю кафедри судової медицини та основ права Харківського державного медичного університету. Харків, 14–16 вересня 2005 р. Харків, 2005: 92–94.

2. *Мишалов В.Д., Сулоєв К.Н., Войченко В.В.* Синдром жестокого обращения с детьми. Бокаріусовські читання: Мат. Першої міжнар. наук.-практ. конференції судових медиків і криміналістів, присвяченої 75-річчю з дня смерті заслуженого проф. М.С. Бокаріуса. Харків, 8–9 грудня 2006 р. Харків, 2006: 43.

3. Клевно В.А., Абрамов С.С., Богомолов Д.В. и др. Актуальные и наиболее перспективные научные направления судебной медицины. Суд.-мед. экспертиза 2007; 50, 1: 3–8.
4. Gonzalez-Ramos A., Cooper K.D., Hammerberg C. Identification of a human dermal macrophage population responsible for constitutive restraint of primary dermal fibroblast proliferation. J. Invest. Dermatol. 1996; 106, 2: 305–311.
5. Макаручук О.І. Морфологічна характеристика вікових змін у складі мікроциркуляторного русла шкіри обличчя та шиї. Морфологія 2007; 1, 4: 59–62.
6. Тагаев Н.Н. Судебная медицина; Под общ. ред. А.М. Бандурки. Харьков: Факт, 2003. 1253 с.
7. Акопов В.И. Судебная медицина: Учебное пособие для студентов юридических специальностей. М.: МарТ, 2003. 347 с.
8. Теньков А.А. Судебно-медицинская оценка ссадин при исследовании мумифицированных тканей в эксперименте. Суд.-мед. экспертиза 2005; 48, 5: 16–18.
9. Беленький И.Г., Имшенник О.В., Спасивцев А.Ю., Рамаде У.А. Зажиттєва травматическая отслойка кожи. Принципы диагностики и лечения. Амбулаторная хирургия: стационаророзамещающие технологии 2004; 1/2: 38–40.
10. Моканюк О.І. Судово-медична діагностика зажиттєвості та давності виникнення синців на трупному матеріалі за допомогою комп'ютерної експертної програми. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту 2002; 6, 2: 406–408.
11. Бондарь С.С. Возможность возникновения посмертных кровоподтеков в зависимости от локализации, причины и давности наступления смерти. Современная диагностика в судебной медицине: Сб. Кишинев: Штиинца, 1981: 85–88.
12. Wang J., Jiao H., Stewart T.L. et al. Accelerated wound healing in leukocyte-specific, protein 1-deficient mouse is associated with increased infiltration of leukocytes and fibrocytes. J. Leukoc. Biol. 2007; 82, 6: 1554–1563.
13. Науменко В.Г., Палимпсестова О.А. Судебно-медицинское определение прижизненного или посмертного происхождения повреждения. Суд.-мед. экспертиза 1992; 35, 1: 38–40.
14. Крюков В.Н., Саркисян Б.А., Янковский В.Э. и др. Диагностический механизм и морфологии повреждений мягких тканей при тупой травме. Т. 6: Механизмы и морфология повреждений мягких тканей. Новосибирск: Наука, 2001. 142 с.
15. Betz P. Immunohistochemical parameters for the age estimation of human skin wounds: A review. Am. J. Forensic Med. Pathol. 1995; 16, 3: 203–209.
16. Концевич И.А., Марчук А.И., Пазенко Т.Я., Бондарь С.С. Реактивные изменения прижизненно травмированных тканей. Современная диагностика в судебной медицине: Сб. Кишинев: Штиинца, 1981: 102–105.
17. Zhao D., Ishikawa T., Quan L. et al. Tissue-specific differences in mRNA quantification of glucose transporter 1 and vascular endothelial growth factor with special regard to death investigations of fatal injuries. Forensic Sci. Int. 2008; 177, 2/3: 176–183.
18. Ortiz-Rey J.A., Suárez-Peñaranda J.M., Muñoz-Barús J.I. et al. Expression of fibronectin and tenascin as a demonstration of vital reaction in rat skin and muscle. Int. J. Legal Med. 2003; 117, 6: 356–360.
19. Жук Н.В. Спектральные исследования метгемоглобина в кровоподтеке с целью определения давности его возникновения. Современная диагностика в судебной медицине: Сб. Кишинев: Штиинца, 1981: 96–98.
20. Пиголкин Ю.И., Должанский О.В., Борлакова Б.У., Пильх М.Д. Судебно-медицинская оценка острой кровопотери в сочетании с черепно-мозговой травмой и алкогольной интоксикацией. Суд.-мед. экспертиза 2007; 50, 3: 3–5.
21. Михова С. Микробиологическое исследование крови, мочи, жидкости спинного мозга и материала из мягких тканей трупов с гнойными и воспалительными очагами. Суд.-мед. экспертиза 2007; 50, 3: 15–17.
22. Теньков А.А. Судебно-медицинская оценка поздних трупных изменений при экспертизе расчлененных трупов. Суд.-мед. экспертиза 2005; 48, 4: 3–5.
23. Теньков А.А. Диэлектрические показатели тканей как дополнительные критерии определения длительности постмортального периода при экспертизе расчлененных трупов. Суд.-мед. экспертиза 2005; 48, 6: 6–9.
24. Гребенникова Н.В. Биомеханические и биофизические исследования кожи как критерий при экспертизе повреждений тупыми предметами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1975. 17 с.
25. Евстафьев А.А. Определение давности происхождения кровоподтеков электротермометрическим методом: Для целей судебно-медицинской практики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ижевск, 2001. 23 с.
26. Хохлов С.В. Использование коэффициента теплопроводности для установления прижизненности кожных ран. Проблемы экспертизы в медицине 2001; 1, 3: 32–35.

27. *Bockholdt B., Maxeiner H., Hegenbarth W.* Factors and circumstances influencing the development of hemorrhages in livor mortis. *Forensic Sci. Int.* 2005; 149, 23: 133–137.
28. *Костылев Д.В., Мусеев О.А.* Зависимость экстремальных воздействий на иммунные показатели людей. Актуальні питання теорії та практики судової експертизи: Мат. конференції. Харків, 2000; 6: 166–167.
29. *Дунаев А.В.* Влияние этанола на иммунные показатели крови погибших от механической травмы при определении давности наступления смерти. Актуальні питання теорії та практики судової експертизи: Мат. конференції. Харків, 2000; 6: 97–98.
30. *Дунаев О.В.* Вміст Т- і В-лімфоцитів та їх підгруп у загиблих від черепно-мозкової травми хворих на хронічний алкоголізм. *Укр. суд.-мед. вісн.* 2001; 1: 36–37.
31. *Лосев Ф.О.* Судово-медична діагностика отруєнь алкоголем з урахуванням концентрації його в гематомах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2007. 20 с.
32. *Костылев Д.В.* Влияние этанола на розеткообразование Т- и В-лимфоцитов в зависимости от температуры хранения крови. Актуальні питання теорії та практики судової експертизи: Мат. конференції. Харків, 2000; 6: 165–166.
33. *Макарчук О.І.* Загальні властивості і гетерогенітет субпопуляцій фібробластів шкіри. *Морфологія* 2007; 1, 3: 12–20.
34. *Grellner W.* Time-dependent immunohistochemical detection of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds. *Forensic Sci. Int.* 2002; 130, 2/3: 90–96.
35. *Grellner W., Vieler S., Madae B.* Transforming growth factors (TGF-alpha and TGF-beta1) in the determination of vitality and wound age: immunohistochemical study on human skin wounds. *Forensic Sci. Int.* 2005; 153, 2/3: 174–180.
36. *Ohshima T.* Forensic wound examination. *Forensic Sci. Int.* 2000; 113, 1/3: 153–164.
37. *Вавилов А.Ю., Халиков А.А.* Диапазоны применимости некоторых современных термометрических методов определения давности наступления смерти. *Мед. вестн. Башкортостана* 2007; 2, 2: 68–72.
38. *Вавилов А.Ю., Витер В.И.* Применение некоторых современных математических моделей посмертного охлаждения тела для определения давности наступления смерти. *Суд.-мед. экспертиза* 2007; 50, 5: 9–12.
39. *Халиков А.А., Вавилов А.Ю., Еникеев Д.А.* Особенности учета индивидуальных характеристик организма при установлении давности причинения кровоподтеков биофизическими методами. *Мед. вестн. Башкортостана* 2007; 2, 2: 72–76.
40. *Клюшкин И.В., Харин Г.М., Гализянова Р.М.* Прижизненное определение давности кровоподтеков современными способами медицинской визуализации. *Успехи соврем. естествознания* 2004; 12: 52–53.
41. *Харин Г.М., Клюшкин И.В., Гализянова Р.М.* Определение давности образования кровоподтеков с помощью комбинированных методов лучевой диагностики. *Казан. мед. журн.* 2005; 83, 3: 244–245.
42. *Гираев К.М., Ашурбеков Н.А., Кобзев О.В.* Оптическое исследование биотканей: определение показателей поглощения и рассеяния. *Письма в ЖТФ* 2003; 29, 21: 48–54.
43. *Рогаткин Д.А., Лапаева Л.Г.* Перспективы развития неинвазивной спектроскопической диагностики в медицине. *Мед. техника* 2003; 4: 31–36.
44. *Dachun W., Jiazhen Z.* Localization and quantification of the nonspecific esterase in injured skin for timing of wounds. *Forensic Sci. Int.* 1992; 53, 2: 203–213.
45. *Hernández-Cueto C., Girela E., Sweet D.J.* Advances in the diagnosis of wound vitality: a review. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2000; 21, 1: 21–31.
46. *Kondo T., Tanaka J., Ishida Y. et al.* Ubiquitin expression in skin wounds and its application to forensic wound age determination. *Int. J. Legal Med.* 2002; 116, 5: 267–272.
47. *Моканюк О.І.* Діагностика прижиттєвості і виникнення механічних ушкоджень за оптичними характеристиками травмованої шкіри: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1994. 19 с.
48. *Ушенко О.Г., Пішак В.П., Ангельський О.В.* Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині. Чернівці: Медакадемія, 2000. 305 с.
49. *Schmitt J.M., Knüttel A., Yadlowsky M., Eckhaus M.A.* Optical-coherence tomography of a dense tissue: statistics of attenuation and backscattering. *Phys. Med. Biol.* 1994; 39, 10: 1705–1720.
50. *Cherington M., McDonough G., Olson S. et al.* Lichtenberg figures and lightning: case reports and review of the literature. *Cutis.* 2007; 80, 2: 141–143.
51. *Huang P., Yang G.D., Tuo Y., Wang Z.Y.* The analysis of vital reaction following skin injury close to death in mouse by FTIR. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi.* 2007; 27, 6: 1074–1076.
52. *Ванчуляк О.Я.* Діагностика давності настання смерті методом лазерного поляриметричного моніторингу тканин людини: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2007. 20 с.
53. *Савка І.Г., Беженар І.Л., Бачинський В.Т., Кулик О.Ф.* Використання методів лазерної поляриметрії в судовій медицині. Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики: Мат. Міжнар. наук.-практ. конференції судових медиків та криміналістів,

присвяченої 200-річчю кафедри судової медицини та основ права Харківського державного медичного університету. Харків, 14–16 вересня 2005 р. Харків, 2005: 129–130.

54. *Бачинський В.Т., Савка І.Г., Ванчуляк О.Я., Беженар І.Л.* Перспективи використання методів лазерної поляриметрії зображень м'яких біотканин у судовій медицині. Бокаріусовські читання: Мат. Першої міжнар. наук.-практ. конференції судових медиків і криміналістів, присвяченої 75-річчю з дня смерті заслуженого проф. М.С. Бокаріуса. Харків, 8–9 грудня 2006 р. Харків, 2006: 114–115.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРИЖИЗНЕННОСТИ И ДАВНОСТИ НАНЕСЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОЖИ, ПОДКОЖНО-ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ И МЫШЦ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

***В.К. Сокол***

Анализируется современное состояние лабораторной диагностики прижизненности и давности нанесения механических повреждений кожи при судебно-медицинских исследованиях. Сделан вывод о необходимости разработки новых информативных и объективных методик, основанных на современных методах исследования.

***Ключевые слова:*** *судебная медицина, повреждения, диагностика.*

**USE OF MODERN RESEARCHES AT FORENSIC DIAGNOSIS OF LIFE TIME AND REMOTENESS OF FORMING MECHANICAL INJURIES IN THE SKIN, SUBCUTANEOUS FAT AND MUSCLES (ANALYTICAL REVIEW OF THE LITERATURE)**

***V.K. Sokol***

The modern condition of laboratory diagnosis of life time and prescription of mechanical damages of a skin is analyzed at medicolegal researches. The conclusion is drawn on necessity of working out of the new informative and objective techniques based on modern methods of research.

***Key words:*** *forensic medicine, damages, diagnosis.*

*Поступила 04.07.08*

## ТЕРАПІЯ

### ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Н.А. Клименко, Е.А. Павлова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

При ишемической болезни сердца с помощью иммунофлюоресцентных методов установлено снижение бактерицидной и поглотительной способности фагоцитов крови, увеличение CD3<sup>+</sup>-клеточного пула за счет CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, повышение Ig-продуцирующей функции В-лимфоцитов и образования IgA, IgG, IgM и циркулирующих иммунных комплексов, увеличение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и С-реактивного белка в сыворотке крови на фоне снижения уровня противовоспалительного ИЛ-4 как до лечения, так и после.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, иммунокомпетентные клетки, клеточный и гуморальный иммунитет.

Изменения показателей иммунограммы у больных с различными заболеваниями свидетельствуют о полноценности или дефектности работы иммунной системы, в которой ключевую роль играют межклеточные взаимодействия, определяющие развитие иммунных клеток, направление их миграции, осуществление эффекторных функций [1–5].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистые заболевания, в структуре которых одно из первых мест занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), также сопровождаются нарушением как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, в основе которых, видимо, лежат воспалительные повреждения тканей со сложным нарушением клеточной кооперации, метаболические нарушения, расстройства микроциркуляции [6–13].

Целью настоящей работы явилось изучение закономерностей сдвигов показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных ИБС до и после общепринятой терапии.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 18 человек зрелого и пожилого возраста (35–65 лет). Все обследованные были разделены на две группы: группа А (контрольная) — 9 практически здоровых лиц,

сопоставимых с больными по полу и возрасту, у которых диагноз ИБС был исключен на основании комплекса клинико-инструментальных обследований; группа В — 9 больных ИБС (стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса). Длительность заболевания колебалась от 3 мес до 5 лет. При определении функционального класса стенокардии напряжения ассоциации кардиологов. Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования. Исследования иммунного статуса проводили дважды: до начала лечения и через 10 дней после начала лечения. Забор крови из локтевой вены проводили в утренние часы натощак. Для получения чистой суспензии лимфоцитов венозную кровь больных (2–3 мл), смешанную с этилендиаминтетраацетатом натрия (10 мМ), разбавляли изотоническим раствором NaCl (1:1) и центрифугировали в градиенте фиколл-верографин ( $d=1,077$ ). Выделенные лимфоциты трижды промывали изотоническим раствором NaCl, ресуспендировали в 1 мл этого раствора и подсчитывали количество клеток в камере Горяева [14]. Популяции и субпопуляции лимфоцитов (иммунофенотипирование клеток) определяли с использова-

нием панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лейкоцитов человека (CD-маркеров) («Клоноспектр», г. Москва) методом иммунофлуоресцентной микроскопии. Изучали относительное и абсолютное содержание следующих иммунологических показателей: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, а также определяли CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (ИРИ). Учет результатов реакции проводили непосредственно на предметных стеклах. Просмотр препаратов осуществляли на флуоресцентном микроскопе JenaVal производства Karl Zeiss (Германия). Результаты реакции учитывали в течение 24 часов после ее выполнения. Количество антигенположительных клеток определяли как процент флуоресцирующих клеток при просмотре 200 лимфоцитов за вычетом процента флуоресцирующих клеток в препарате отрицательного контроля [15]. Уровень крупно- и мелкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли на спектрофотометре при длине волны 450 нм после преципитации 3,5 и 7 % раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ) 6000 (по методике Ю.А. Гриневича) [14]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini с использованием наборов моноспецифических антисывороток к иммуноглобулинам разных классов. Гемолизическую активность комплемента определяли по методике Л.С. Резникова [14], фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови — по методике [14], ко-

торая основана на способности полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов периферической крови связывать на своей поверхности, поглощать и переваривать микробную тест-культуру. Количественное содержание цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , а также С-реактивного белка (СРБ) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов фирмы «Протеиновый контур» (Россия).

Основная часть математических расчетов выполнена с помощью пакета STATISTICA 6.0 [15–17].

**Результаты и их обсуждение.** Анализ показателей, характеризующих состояние неспецифической иммунологической реактивности у пациентов с ИБС, показал достоверное снижение фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ) через 30 и 120 мин инкубации еще до начала лечения, которые составили  $7,82 \pm 3,87$  ( $p < 0,01$ ) и  $7,73 \pm 0,75$ , а также  $43,36 \pm 2,74$  ( $p < 0,01$ ) и  $46,64 \pm 2,00$  ( $p < 0,001$ ) соответственно (табл. 1). После проведенного лечения отмечалось незначительное (в 0,97 и 0,95 раза) снижение ФЧ относительно исходного уровня и достоверное (в 1,25 и 1,06 раза,  $p < 0,001$ ) — относительно контроля, а также повышение ФИ в 1,06; 1,09 раза от исходного с сохранением достоверного снижения в 1,39 ( $p < 0,001$ ) и 1,33 ( $p < 0,01$ ) раза относительно контроля.

Индекс бактерицидности нейтрофилов (ИБН) в исследуемой группе также был существенно (в 1,67 раза;  $p < 0,001$ ) ниже контроля до начала лечения, затем достоверно

Таблица 1. Показатели неспецифической иммунологической реактивности у больных ИБС ( $M \pm m$ )

Показатель	Группы			Различие по U-критерию	
	А	В		между А и В до лечения	между А и В после лечения
		до лечения	после лечения		
ФЧ					
через 30 мин	$9,44 \pm 0,29$	$7,82 \pm 0,95$	$7,55 \pm 0,31$	$-1,62^{\#}$	$-1,89^{\textcircled{a}}$
через 120 мин	$7,78 \pm 0,43$	$7,73 \pm 0,75$	$7,36 \pm 0,41$	$-0,05$	$-0,42$
КФЧ	$1,23 \pm 0,06$	$1,06 \pm 0,12$	$1,03 \pm 0,04$	$-0,17$	$-0,20^*$
ФИ					
через 30 мин	$64,22 \pm 4,29$	$43,36 \pm 2,77$	$46,09 \pm 2,25$	$-20,86^{\#}$	$-18,13^{\#}$
через 120 мин	$67,11 \pm 2,84$	$46,64 \pm 2,00$	$50,64 \pm 1,91$	$-20,47^{\textcircled{a}}$	$-16,47^{\#}$
ИБН	$52,33 \pm 2,40$	$31,27 \pm 1,75$	$39,36 \pm 1,41$	$-21,06^{\textcircled{a}}$	$-12,97^{\textcircled{a}}$
Уровень комплемента, титр/мл	$62,40 \pm 4,57$	$45,72 \pm 3,78$	$50,65 \pm 3,07$	$-16,68^{\#}$	$-11,75^*$

\*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ;  $\textcircled{a}$   $p < 0,001$ ; достоверно при сравнении с контролем. Здесь и в табл. 2–4.

увеличивался (в 1,26 раза;  $p < 0,01$ ) относительно исходного уровня, оставаясь значительно (в 1,33 раза;  $p < 0,001$ ) ниже такового в контроле даже после лечения. Подобной динамике были подвержены изменения уровня комплемента. Перед началом лечения уровень комплемента был достоверно (в 1,36 раза;  $p < 0,01$ ) ниже контроля, а после лечения немного (в 1,11 раза) увеличивался относительно исходного, однако оставался достоверно (в 1,23 раза;  $p < 0,05$ ) ниже такового в контроле (табл. 1). На основании полученных данных можно сделать вывод о снижении защитной функции полиморфноядерных лейкоцитов, их поглотительной способности, а также активности системы комплемента, т. е. о снижении неспецифической иммунологической реактивности у больных ИБС, которая не полностью восстанавливается и не нормализуется после лечения.

Следующим этапом наших исследований стало изучение показателей клеточной специфической иммунологической реактивности. Установлено, что у больных ИБС как до лечения, так и после общее количество лейкоцитов существенно не изменялось —  $(6,36 \pm 0,65) \times 10^9$  и  $(6,65 \pm 0,38) \times 10^9$ , а относительное содержание лимфоцитов немного увеличивалось —  $(29,00 \pm 2,06)$  и  $(30,18 \pm 1,81) \%$ , однако достоверно не отличалось от контроля. Абсолютное количество

во лимфоцитов у больных ИБС до начала терапии было немного выше такового в контрольной группе, тогда как после лечения наблюдалось увеличение показателя в 2,26 раза относительно исходного и достоверное (в 2,7 раза;  $p < 0,05$ ) — относительно контроля (табл. 2).

У больных ИБС до начала лечения не наблюдалось существенного отличия показателей клеточной специфической иммунологической реактивности ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ) от контрольных, однако после проведенного лечения отмечалось незначительное повышение содержания  $CD3^+$ -лимфоцитов с  $(0,86 \pm 0,09) \times 10^9$  до  $(0,96 \pm 0,10) \times 10^9$ ;  $CD4^+$ -лимфоцитов с  $(0,30 \pm 0,03) \times 10^9$  до  $(0,35 \pm 0,04) \times 10^9$ ; достоверное увеличение количества  $CD8^+$ -лимфоцитов с  $(0,18 \pm 0,02) \times 10^9$  до  $(0,20 \pm 0,02) \times 10^9$  и заметное — естественных киллеров ( $CD16^+$ ) с  $(0,12 \pm 0,02) \times 10^9$  до  $(0,14 \pm 0,02) \times 10^9$ , т. е. в 1,13; 1,13; 1,33 ( $p < 0,05$ ) и 1,27 раза соответственно. Однако показатели  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD16^+$  достоверно не отличались от контроля.

ИРИ до начала лечения был в 1,22 раза ( $p < 0,01$ ), а после лечения в 1,21 ( $p < 0,05$ ) раза ниже контрольного значения, что обусловлено, видимо, преимущественным увеличением пула  $CD8^+$ -лимфоцитов. Незначительное повышение количества Т-клеток сказывалось на снижении лейко-Т-клеточного индекса, который после лечения имел

Таблица 2. Показатели клеточной специфической иммунологической реактивности больных ИБС ( $M \pm m$ )

Показатель	Группы			Различие по U-критерию	
	А	В		между А и В до лечения	между А и В после лечения
		до лечения	после лечения		
Лейкоциты, $\times 10^9$	$5,38 \pm 0,35$	$6,36 \pm 0,65$	$6,65 \pm 0,38$	0,98	1,27
Абсолютное количество лимфоцитов, $\times 10^9$	$1,52 \pm 0,10$	$1,82 \pm 0,20$	$4,11 \pm 2,18$	0,30	2,59*
Нейтрофилы сегментоядерные, %	$61,22 \pm 3,84$	$60,18 \pm 2,42$	$60,09 \pm 1,99$	-1,04	-1,13
Моноциты, %	$3,89 \pm 0,73$	$4,64 \pm 0,53$	$4,18 \pm 0,40$	0,75	0,29
Лимфоциты, %	$29,33 \pm 2,90$	$29,00 \pm 2,06$	$30,18 \pm 1,81$	-0,33	0,85
Т-лимфоциты ( $CD3$ ), $\times 10^9$	$0,85 \pm 0,06$	$0,86 \pm 0,09$	$0,96 \pm 0,10$	0,01	0,11
Т-хелперы ( $CD4$ ), $\times 10^9$	$0,31 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,04$	-0,01	0,04
Т-супрессоры ( $CD8$ ), $\times 10^9$	$0,15 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,02$	0,03	0,05*
НК-киллеры ( $CD16$ ), $\times 10^9$	$0,11 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$	0,01	0,03
ИРИ	$2,04 \pm 0,10$	$1,67 \pm 0,07$	$1,68 \pm 0,10$	-0,37 <sup>#</sup>	-0,36*
Лейко-Т-клеточный индекс	$6,41 \pm 0,34$	$7,76 \pm 0,61$	$7,34 \pm 0,44$	1,35	0,93

тенденцию к уменьшению (в 1,06 раза) относительно исходного значения, но оставался немного (в 1,15 раза) выше контрольного. Таким образом, у больных ИБС наблюдается незначительное увеличение Т-клеточного пула, в основном за счет CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, в ответ на базовую терапию, что подтверждается отсутствием тенденции к уменьшению ИРИ и лейко-Т-клеточного индекса с сохранением относительно высоких по сравнению с контролем его значений (табл. 2).

Анализ показателей гуморальной специфической иммунологической реактивности у больных ИБС показал, что количество CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов до начала лечения было в 1,28 раза выше контрольного значения, после лечения наблюдалось дальнейшее увеличение количества CD19<sup>+</sup>-клеток как относительно исходного уровня (в 1,12 раза), так и достоверное (в 1,44 раза;  $p < 0,05$ ) — относительно контроля. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови больных ИБС отличалось от такового в контроле. Так, содержание IgA, IgG и IgM еще до начала лечения было статистически достоверно в 1,30 ( $p < 0,05$ ); 1,28 ( $p < 0,05$ ) и 2,12 ( $p < 0,001$ ) раза соответственно выше контрольных значений. После завершения лечения уровни сывороточных IgA и IgM продолжали увеличиваться и составили ( $2,26 \pm 0,17$ ) и ( $2,93 \pm 0,69$ ) г/л, что было выше исходного уровня и достоверно выше контроля в 1,34 ( $p < 0,05$ ) и 2,76 ( $p < 0,001$ ) раза соответственно, в то время как уровень IgG стал немного ниже исходного и составил ( $14,90 \pm 1,66$ ) г/л, однако был достоверно ( $p < 0,05$ ) в 1,27 раза выше контроля. Приведенные данные свиде-

тельствуют о стимуляции Ig-продуцирующей функции В-лимфоцитов. Синтезируемые иммуноглобулины немедленно вступают в иммунные реакции и образуют ЦИК, концентрация которых в крови больных ИБС достоверно превышала контрольные значения как до лечения [в 1,5 (3,5 % ПЭГ),  $p < 0,05$ ; и 1,17 (7 % ПЭГ) раза], так и после [в 1,75 ( $p < 0,01$ ) и 1,50 ( $p < 0,01$ ) раза соответственно], что свидетельствует о значительной антигенной стимуляции гуморального звена (табл. 3).

Содержание цитокинов: ФНО- $\beta$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6 — в сыворотке крови больных ИБС уже до начала лечения было в 1,24; 1,57; 0,85 и достоверно ( $p < 0,05$ ) в 1,95 раза соответственно выше контрольных значений. После лечения уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 в крови имели тенденцию к снижению относительно исходных значений в 1,17; 1,23; 1,25 раза соответственно, но при этом оставались в 1,06; 1,28 и 0,68 раза выше контрольных. В то же время содержание ИЛ-6 в сыворотке крови в 1,03 раза превышало исходный уровень и в 2,01 ( $p < 0,05$ ) раза — контрольный (табл. 4). Приведенные результаты свидетельствуют об увеличении содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, напряжении функциональной активности моноцитов-макрофагов, основных продуцентов цитокинов. ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 инициируют синтез белков острой фазы в печени, что подтверждается достоверным увеличением относительно контроля уровня СРБ в крови в 1,92 ( $p < 0,001$ ) раза до начала лечения и в 1,79 ( $p < 0,001$ ) раза после лечения (табл. 4). Последнее может свидетельствовать о разви-

Таблица 3. Показатели гуморальной специфической иммунологической реактивности больных ИБС ( $M \pm t$ )

Показатель	Группы			Различие по U-критерию	
	А	В		между А и В до лечения	между А и В после лечения
		до лечения	после лечения		
В-лимфоциты (CD19), $\times 10^9$	0,32 $\pm$ 0,03	0,41 $\pm$ 0,06	0,46 $\pm$ 0,04	0,09	0,14*
Лейко-В-клеточный индекс	18,24 $\pm$ 1,90	16,84 $\pm$ 1,42	15,32 $\pm$ 1,08	-1,40	-2,92
IgA, г/л	1,68 $\pm$ 0,13	2,19 $\pm$ 0,17	2,26 $\pm$ 0,17	0,51*	0,58*
IgG, г/л	11,77 $\pm$ 0,55	15,08 $\pm$ 1,23	14,90 $\pm$ 1,66	3,31*	3,13*
IgM, г/л	1,06 $\pm$ 0,08	2,25 $\pm$ 0,19	2,93 $\pm$ 0,69	1,19 <sup>@</sup>	1,87 <sup>@</sup>
ЦИК					
с 3,5 % ПЭГ	0,04 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,00	0,07 $\pm$ 0,01	0,02*	0,03 <sup>#</sup>
с 7 % ПЭГ	0,06 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,00	0,09 $\pm$ 0,00	0,01	0,03 <sup>#</sup>

Таблица 4. Содержание цитокинов и СРБ в сыворотке крови у больных ИБС ( $M \pm t$ )

Показатель	Группы			Различие по U-критерию	
	А	В		между А и В до лечения	между А и В после лечения
		до лечения	после лечения		
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	44,04 $\pm$ 1,50	54,50 $\pm$ 8,36	46,62 $\pm$ 9,11	10,46	2,58
ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл	32,11 $\pm$ 0,98	50,40 $\pm$ 16,99	41,04 $\pm$ 14,91	18,29	8,93
ИЛ-6, пкг/мл	27,01 $\pm$ 1,87	52,54 $\pm$ 11,05	54,36 $\pm$ 8,55	25,53*	27,35 <sup>#</sup>
ИЛ-4, пкг/мл	45,44 $\pm$ 1,17	38,64 $\pm$ 3,50	30,88 $\pm$ 6,55	-6,80	-14,56
СРБ, пкг/мл	3,88 $\pm$ 0,24	7,45 $\pm$ 0,62	6,95 $\pm$ 0,63	3,57 <sup>@</sup>	3,07 <sup>@</sup>

тии повторных коронарных событий у больных ИБС, а неуклонное увеличение концентрации ИЛ-6 — о повышенной активности CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов-хелперов 2-го типа и активности гуморального звена иммунитета, поскольку синтез антител является CD4<sup>+</sup>-зависимым процессом.

Таким образом, у больных ИБС неспецифическая реактивность снижается, специфическая — повышается компенсаторно, по-видимому, имеется аутоиммунизация вследствие повреждения тканей. Общепринятая терапия не полностью восстанавливает и не нормализует иммунный статус больных ИБС, так как она не является специфичной по отношению к иммунной системе.

Перспективой дальнейших исследований в данном направлении является, в частности, изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ИБС.

#### Выводы

1. Ишемическая болезнь сердца характеризуется снижением защитной функции полиморфноядерных лейкоцитов, их поглощательной способности, а также активности

системы комплемента до и после лечения, что свидетельствует о снижении неспецифической иммунологической реактивности.

2. В Т-клеточном звене иммунитета наблюдается тенденция к увеличению CD3<sup>+</sup>-клеточного пула в основном за счет CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, что подтверждается относительно высокими по сравнению с контролем иммунорегуляторным индексом и Т-клеточным индексом после лечения.

3. Гуморальное звено специфического иммунитета при ишемической болезни сердца характеризуется стимуляцией Ig-продуцирующей функции В-лимфоцитов, результатом чего является повышение образования IgA, IgG, IgM и циркулирующих иммунных комплексов как до общепринятой терапии, так и после нее.

4. При ишемической болезни сердца происходит увеличение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , а также концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови на фоне снижения содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 как до, так и после лечения, что может свидетельствовать о возможности развития повторных коронарных событий.

#### Список литературы

1. Скуинь Л.М. Иммунная система и вторичные иммунодефицитные состояния. Мед. помощь 2004; 3: 25–27.
2. Труфакин В.А., Робинсон М.Ф. Иммуноморфология вчера, сегодня, завтра. Вестн. РАМН 1996; 6: 38–43.
3. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
4. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: АПП «Джингар», 2000. 184 с.
5. Бубнова Л.Н., Глазнова Т.В. Характеристика иммунокомпетентных клеток при некоторых органоспецифических аутоиммунных заболеваниях. Мед. иммунология 1999; 3–4: 50–55.
6. Tracy R.P. Inflammation in cardiovascular disease. Circulation 1998; 97: 2000–2002.
7. Zourdidaks E., Avanzas P. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. Circulation 2004; 110: 1747–1753.
8. Фрейдлин И.С., Кузнецова А.А. Иммунные комплексы и цитокины. Мед. радиология 1999; 1–2: 27–36.
9. Барна О.М. Маркеры запалення в стратифікації ризику серцево-судинних захворювань. Ліки України 2007; 115–116: 6–11.

10. *Nau G., Richmond J., Schbesinger A.* Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99, 3: 1503–1508.
11. *Rauchhaus M., Doeher W.* Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060–3067.
12. *Pearson T.A., Mensach G.A.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–551.
13. *Martins T.B., Anderson J.L.* Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 125: 906–913.
14. *Медицинские лабораторные технологии; Под ред. А.И. Карпищенко; В 2 т. СПб.: Интермедика, 1999; 2. 656 с.*
15. *Тополян А.А., Балдуева И.А.* Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. *Клин. лаб. диагностика* 2001; 8: 38–45.
16. *Гмурман В.Е.* Теория вероятностей и математическая статистика. М.: Высшая школа, 2001. 479 с.
17. *Халафян А.А.* STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. М.: Бином-Пресс, 2007. 512 с.

#### ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО І ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

*М.О. Клименко, О.О. Павлова*

При ішемічній хворобі серця за допомогою імунофлуоресцентних методів встановлено зниження бактерицидної і поглинальної здатності фагоцитів крові, збільшення CD3<sup>+</sup>-клітинного пулу за рахунок CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, підвищення Ig-продукуючої функції В-лімфоцитів і утворення IgA, IgG, IgM та циркулюючих імунних комплексів, збільшення вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНО-α) та С-реактивного білка в сироватці крові на тлі зниження вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4 як до лікування, так і після.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, імунокомпетентні клітини, клітинний і гуморальний імунітет.

#### THE STATE CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

*N.A. Klimenko, Ye.A. Pavlova*

During ischemic heart disease with the help of immunofluorescent methods, decrease ingulfing function of phagocytes in the blood, increase of CD3<sup>+</sup>-lymphocytes as a result of increase of CD8<sup>+</sup>-cells level, increase of B-lymphocytes level, IgA, IgG and IgM production, immunity complexis formation, increase of content of proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, TNF-α), of CRP and comparison deficit of antiinflammatory of IL-4 producents in serum of blood before and after basic therapy were established.

**Key words:** ischemic heart disease, immunocompetent cells, cellular and humoral immunity.

*Поступила 16.06.08*

## УРОВНИ ЖЕЛЕЗА, ФЕРРИТИНА И ЭРИТРОПОЭТИНА В КРОВИ ПРИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*П.И. Рынчак*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Обследовано 120 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с анемией. ХСН II функционального класса (ФК) диагностирована у 49 пациентов, III ФК — у 42 и IV ФК — у 29. Все больные получали стандартное лечение. Определяли уровень гемоглобина, MCV, MCH, MCHC, гематокрита, креатинина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, сывороточное железо колориметрическим методом, уровень ферритина и эритропоэтина иммуноферментным методом. Выявлено снижение уровня гемоглобина и сывороточного железа у больных ХСН ишемического генеза, которое имело прямую связь с нарастанием степени тяжести сердечной недостаточности. Структура анемии при ХСН характеризовалась разным соотношением железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания при ХСН II, III и IV ФК с нарастанием частоты их сочетания по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Уровень эритропоэтина увеличивался пропорционально тяжести ХСН, что отражает состояние эритропоэтинрезистентности, свойственной анемии при ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, сывороточное железо, ферритин, эритропоэтин.

Распространенность анемии у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), по данным Фремингемского исследования, RENAISSANCE, COPERNICUS, SOLVD, COMET, CHARM, Val-HeFT, колеблется в пределах от 10 до 55 % [1–8].

В работах, посвященных изучению влияния анемии на течение и прогноз ХСН, показана прямая связь анемии с увеличением летальности, частотой госпитализаций, тяжестью клинического течения и гемодинамических нарушений у больных ХСН, имеющих сниженный гемоглобин [1, 2, 4, 7–14]. Возможны разные варианты сочетания анемии и ХСН: анемия как коморбидное заболевание (сочетание ХСН с патологией желудочно-кишечного тракта, почек, онкологическими заболеваниями), ХСН на фоне длительной анемии и анемия вследствие ХСН [15, 16]. Патогенетическая структура собственно анемии, причиной которой явилась ХСН, многофакторная и включает в себя дефицит железа, витамина В<sub>12</sub>, фолатов, дисфункцию почек, цитокининдуцированную анемию хронических заболеваний, гемодиллюцию, а также ятрогенные факторы — длительный прием ацетилсалициловой кислоты, которая вызывает микрокровотечения и потери железа, и прием инги-

биторов АПФ, которые ингибируют синтез эритропоэтина в почках [1, 15, 17]. Вместе с тем значение указанных факторов в патогенезе анемии при ХСН в зависимости от стадии ХСН изучено недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось определение патогенетических механизмов нарушений эритропоэза у больных с анемией, развившейся вследствие ХСН коронарогенного генеза, в зависимости от степени тяжести сердечной недостаточности.

**Материал и методы.** На базе кардиологического и инфарктного отделений городской клинической больницы № 27 г. Харькова обследовано 120 больных ХСН с анемией, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Из числа обследованных было 53 (44,1 %) мужчины и 67 (55,9 %) женщин, средний возраст которых составил (66,7±15,7) лет. В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, заболеваниями, которые могли стать причиной анемии: патологией желудочно-кишечного тракта, хронической болезнью почек, онкологическими заболеваниями, с диагностированными накануне госпитализации или в стационаре кровотечениями.

ХСН соответствовала II–IV функциональному классу (ФК) по NYHA. ХСН II ФК диагностирована у 49 пациентов, III ФК — у 42 и IV ФК — у 29.

Анемией считается снижение концентрации гемоглобина в венозной крови для женщин менее 120 г/л и для мужчин менее 130 г/л (критерии Медицинского комитета по стандартам гематологии ICST, 1989) [1, 5, 18].

Длительность анамнеза ХСН на фоне ИБС колебалась от 3 до 18 лет и в среднем составляла 11,7 лет, 45 больных (37,50 %) ранее перенесли острый инфаркт миокарда, который у 3 пациентов (6,67 %) осложнился хронической аневризмой сердца. Гипертоническая болезнь была диагностирована у 107 (89,17 %) обследованных, стабильная стенокардия II–III ФК — у 53 (44,17 %) больных. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 31 (25,83 %) больного: постоянная форма — у 19 (15,83 %) пациентов, персистирующая — у 12 (10 %). Сахарным диабетом страдали 19 (15,83 %) больных.

Контрольную группу составили 14 больных с ХСН I–II ФК ишемического генеза без признаков анемии.

Больным были выполнены стандартные обследования: клинический анализ крови, определение гематокрита, уровней мочевины и креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault. Из инструментальных методов обследования проводили электрокардиографию, рентген-исследование органов грудной клетки, эхокардиографию, УЗИ печени и почек, при необходимости выполняли фиброгастроэнтероэнтерографию.

Средний объем эритроцитов (фл или  $\text{мкм}^3$ ) рассчитывали по формуле  $\text{MCV} = ((\text{гематокрит, \%}) / (\text{количество эритроцитов, млн})) \times 10$ . Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (пг/эр.) рассчитывали по формуле  $\text{MCH} = (\text{гемоглобин, г} / 100 \text{ мл}) / (\text{количество эритроцитов, млн})$ . Среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (г/дл) рассчитывали по формуле  $\text{MCHC} = ((\text{гемоглобин, г} / 100 \text{ мл}) / \text{гематокрит}) \times 100$ . Концентрацию железа в сыворотке крови определяли с использованием теста «Железо Хромазуrol В СР Моно» («Биофарма», Киев) колориметрическим методом на фотометре медицинском аналитическом «Мефан 8001»; концентрацию ферритина в сыворотке крови — иммуноферментным методом с использованием набора реагентов

«ИФА-ферритин» (ЗАО Алкор Био, Санкт-Петербург); концентрацию эритропоэтина — иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «ProCon EPO-NS» (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Иммуноферментный анализ проводили на приборе «Stat Fax 303 Plus».

Больные получали ингибиторы АПФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, нитраты, статины, антиагреганты, метаболическую терапию. По дополнительным показаниям назначались антиаритмические средства. Больные с анемией средней степени тяжести и тяжелой анемией получали в течение 1 месяца препарат «Ранферон-12» в капсулах.

Полученные результаты обработаны статистически. Данные представлены в виде средних величин, стандартного отклонения. Статистическая значимость различных средних определена по F-критерию Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** По мере утяжеления ХСН наблюдалась следующая динамика показателей эритропоэза: степень снижения уровня гемоглобина нарастала пропорционально степени тяжести ХСН, достоверно отличаясь от контроля при ХСН II–IV ФК ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$  соответственно), при сопоставлении II и III ФК ( $p < 0,05$ ), II и IV ФК ( $p < 0,01$ ), III и IV ФК ( $p < 0,05$ ). Средний объем эритроцитов (MCV) при II и III ФК ХСН не отличался от нормы, что отражает преимущественно нормоцитарный характер анемии, а при IV ФК ХСН — достоверно снижался ( $p < 0,05$ ), что указывало на микроцитоз. Динамика «цветности» анемии была следующей: при ХСН II и III ФК цветной показатель, MCH и MCHC были в пределах нормы, что свидетельствует о преобладании нормохромной анемии; при ХСН IV ФК цветной показатель, MCH и MCHC достоверно снижались ( $p < 0,05$  во всех случаях), отражая гипохромный характер анемии. Таким образом, для ХСН II и III ФК характерна нормохромная нормоцитарная анемия, что согласуется с данными [15, 18, 19], вместе с тем более высокий IV ФК ХСН характеризовался преимущественно гипохромной микроцитарной анемией.

По мере прогрессирования ХСН уровень сывороточного железа снижался: при II ФК ХСН на 30,3 % относительно контроля ( $p < 0,05$ ), при III ФК — на 48,9 % ( $p < 0,01$ ), при IV ФК — на 64,6 % ( $p < 0,01$ ). Аналогичные результаты были получены в [15, 19, 20].

Можно выделить следующие причины снижения уровня сывороточного железа у больных с ХСН: истинный дефицит железа вследствие венозного застоя в желудочно-кишечном тракте и мальабсорбции, неполноценного питания, кахексии, потери железа при приеме ацетилсалициловой кислоты. Кроме того, немаловажное значение при ХСН имеет перераспределительный дефицит железа, связанный с индуцированной цитокинами анемией хронического заболевания (АХЗ). Параллельно с цитокинами в этом процессе важную роль выполняет железорегулирующий острофазовый белок гепсидин, который образуется в печени под влиянием цитокинов, преимущественно ИЛ-6. Гепсидин выполняет связующую роль между иммунными механизмами и нарушениями обмена железа, ингибируя абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке и активируя захват железа макрофагами с уменьшением доступа железа к гемопоэзу [19]. Ведущее значение для дифференциации истинного и перераспределительного дефицита железа имеет определение уровня сывороточного ферритина — белка, выполняющего железоздепонирующую функцию. Ферритин печени выполняет основную функцию депо железа, ферритин слизистой толстого кишечника отвечает за перенос железа к трансферрину плазмы, ферритин системы макрофагов обеспечивает абсорбцию железа после деструкции эритроцитов. Уровень сывороточного ферритина рассматривается как показатель запасов железа и достоверно отражает суммарный пул железа в организме. Следует отметить, что нормальные значения уровня сывороточного ферритина у мужчин значительно выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Однако при наступлении менопаузы уровень сывороточного ферритина у женщин становится таким же, как и у мужчин, а все обследованные нами женщины были в постменопаузе [21]. Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня сывороточного ферритина у пациентов с ХСН, среднее значение которого достоверно превышает норму при ХСН II–IV ФК ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  соответственно), но не различается между группами больных с разными ФК ХСН ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем при всех стадиях ХСН отмечается существенный разброс индивидуальных значений ферритина от субнормальных до повышенных. Так, у больных ХСН II ФК при среднем показателе концентрации сывороточно-

го ферритина ( $252,4 \pm 20,3$ ) нг/мл колебания его уровня составили от 10,3 до 310,7 нг/мл, при ХСН III ФК средний показатель — ( $225,1 \pm 24,6$ ) нг/мл, колебания — от 14,6 до 296,7 нг/мл соответственно, при ХСН IV ФК средний показатель ферритина составил ( $214,8 \pm 38,6$ ) нг/мл, диапазон показателей — от 18,2 до 310,4 нг/мл. Полученные результаты подтверждают положение о неоднозначности структуры анемического синдрома при ХСН.

Наиболее частыми причинами анемических состояний при ХСН являются железодефицитная анемия (ЖДА) и АХЗ, частота встречаемости которых, по данным [16, 19, 20], немного различается, реже отмечается снижение уровня витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты. Вместе с тем сведений о структуре анемических состояний при стадиях ХСН в доступной литературе не найдено. Нами проведен анализ структуры анемии при ХСН II, III и IV ФК в соответствии с дифференциально-диагностическими критериями ЖДА и АХЗ [17–19, 22].

Критериями АХЗ являются умеренное снижение концентрации сывороточного железа не менее 10,7 мкмоль/л, повышенный уровень сывороточного ферритина, нормохромия и нормоцитоз (отсутствие изменений показателей MCV, MCH, MCHC, цветной показатель — 0,8–1,0 ЕД). Согласно данным [18, 22], АХЗ появляется через 1–2 месяца от начала основного события, ее вызывающего, поэтому при ХСН, которая развивается в течение более длительного периода, развитие АХЗ вполне закономерно.

ЖДА характеризуется гипохромией (ЦП менее 0,8 ЕД, MCHC менее 31,5 г/дл), микроцитозом (MCV менее 80 фл), снижением уровня сывороточного железа менее 10,7 мкмоль/л, снижением уровня ферритина ниже нормы.

Сочетание АХЗ и ЖДА диагностировалось при снижении уровня железа, низком или нормальном уровне ферритина, гипохромии, микроцитозе в сочетании с нормоцитозом.

В соответствии с указанными критериями при ХСН II ФК АХЗ была диагностирована у 72 % больных, ЖДА — у 20 %, их сочетание — у 8 % пациентов. У пациентов с ХСН III ФК АХЗ диагностирована в 43 % случаев, ЖДА — в 27 %, их сочетание — в 30 % случаев. При ХСН IV ФК у большинства обследованных (88 %) имело место сочетание АХЗ и ЖДА. Показатель гематокрита снизился до 35 % при ХСН IV ФК, что

отражает гемодилюцию как существенный компонент анемии при высоком ФК ХСН. Однако достоверные данные о роли гемодилюции в развитии анемии при ХСН были получены с помощью альбумина, меченого  $^{131}\text{I}$  [16, 23].

В эритропоэзе важную роль играет эритропоэтин — гемопоэтический фактор роста, который регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников эритроидного ряда — эритробластов, стимулирует в костном мозге синтез гемоглобина и созревание эритроцитов. Эритропоэтин синтезируется в почках, его продукция индуцируется гипоксией, падением напряжения кислорода в артериальной крови, в том числе при анемии [17, 20]. Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют об увеличении уровня эритропоэтина у больных ХСН, прогрессирующем по мере утяжеления сердечной недостаточности. Различия были достоверны при сравнении ХСН II, III, IV ФК с контролем ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  соответственно), II и III ФК ( $p < 0,05$ ), II и IV ФК ( $p < 0,01$ ). Обратная корреляция между уровнем эритропоэтина и гемоглобина ( $r = -0,516$ ;  $p < 0,01$ ) свидетельствует о развитии резистентности к эритропоэтину. Одновременно с увеличением концентрации эритропоэтина ухудшались показатели функции почек, на это указывает увеличение уровня креатинина сыворотки крови и снижение СКФ, различия достоверны при сравнении показателей группы боль-

ных ХСН II ( $p < 0,05$ ) и IV ФК ( $p < 0,01$ ). Полученное несоответствие между увеличением уровня эритропоэтина и прогрессированием дисфункции почек демонстрирует, что причиной увеличения уровня эритропоэтина при ХСН является не столько снижение функции почек, сколько иные механизмы, связанные с собственно патогенезом ХСН. В литературе имеются указания на снижение уровня эритропоэтина при ХСН, соответствующее нарушению функции почек [1, 15, 24], однако чаще встречаются сведения об увеличении уровня эритропоэтина, происходящем пропорционально прогрессированию ХСН [1, 15, 25, 26].

Показано, что при ХСН в случае причины анемии, не связанной с патологией почек, наблюдается экспоненциальный рост уровня эритропоэтина [12]. Избыток эритропоэтина в организме при анемии у больных ХСН называется эритропоэтинрезистентностью, которая развивается вследствие одновременного увеличения синтеза эритропоэтина почками в ответ на гипоксию в сочетании с цитокиноопосредованным угнетением чувствительности эритроидных клеток к эритропоэтину и, как следствие, — недостаточным ответом костного мозга на эритропоэтин.

Резистентность к эритропоэтину — характерная часть патогенеза АХЗ, в связи с чем неадекватная продукция эритропоэтина при ХСН является одним из проявлений АХЗ [22, 25, 27]. По данным R. Means, при

*Показатели эритропоэза у больных ХСН с анемией в зависимости от функционального класса ХСН ( $M \pm m$ )*

Показатель	ФК по NYHA			Контрольная группа (n=14)
	II (n=49)	III (n=42)	IV (n=29)	
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,20 $\pm$ 0,22	4,00 $\pm$ 0,18*	3,60 $\pm$ 0,28*	4,40 $\pm$ 0,12
Гемоглобин, г/л	109,4 $\pm$ 4,3	92,7 $\pm$ 6,3*	71,4 $\pm$ 6,1 <sup>#</sup>	126,4 $\pm$ 10,2
Гематокрит, %	43,2 $\pm$ 3,1	40,1 $\pm$ 3,0*	35,1 $\pm$ 3,2*	45,1 $\pm$ 4,2
Цветной показатель, ЕД	0,81 $\pm$ 0,04	0,78 $\pm$ 0,04*	0,71 $\pm$ 0,03*	0,91 $\pm$ 0,04
MCV, фл	87,5 $\pm$ 1,2	85,4 $\pm$ 1,3	79,4 $\pm$ 1,2*	86,5 $\pm$ 1,3
МСН, пг/эр.	29,4 $\pm$ 1,4	29,3 $\pm$ 1,5	28,5 $\pm$ 1,3*	29,8 $\pm$ 2,2
МСНС, г/дл	30,1 $\pm$ 1,8	29,5 $\pm$ 1,4	28,2 $\pm$ 1,1*	32,7 $\pm$ 1,8
Сывороточное железо, мкмоль/л	12,4 $\pm$ 3,3*	9,1 $\pm$ 2,3*	6,3 $\pm$ 1,6 <sup>#</sup>	17,8 $\pm$ 4,3
Ферритин сыворотки крови, нг/мл	252,4 $\pm$ 20,3 <sup>#</sup>	225,1 $\pm$ 24,6*	214,8 $\pm$ 38,6*	118,7 $\pm$ 36,3
Креатинин, ммоль/л	0,09 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,04*	0,14 $\pm$ 0,07*	0,074 $\pm$ 0,030
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	97,62 $\pm$ 3,30	92,42 $\pm$ 4,40	77,91 $\pm$ 4,60*	98,97 $\pm$ 2,30
Эритропоэтин, mIU/мл	28,7 $\pm$ 2,8*	48,5 $\pm$ 4,2 <sup>#</sup>	51,1 $\pm$ 4,6 <sup>#</sup>	14,5 $\pm$ 3,2

*Примечание.* Достоверно при сравнении с контролем: \*  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,01$ .

ЖДА, которая также имеет место при анемии вследствие ХСН, содержание эритропоэтина увеличивается. Высокий уровень эритропоэтина является компенсаторной реакцией, направленной на стимуляцию эритроидного кроветворения, однако низкий уровень сывороточного железа ограничивает эритрогенез [28]. Возможно, определенный вклад в увеличение уровня эритропоэтина при анемии вследствие ХСН вносит усиление его синтеза в печени. В норме печень синтезирует до 10 % эритропоэтина. По последним данным, в условиях гипоксии тканей синтез эритропоэтина в печени усиливается и соотношение почечной и печеночной фракций эритропоэтина составляет 2:1. Этот факт связывают с появлением в крови фактора HIF-2-альфа (Hypoxia-inducible factors), который образуется при гипоксии некоторыми клетками, в том числе клетками печени, и стимулирует выделение эритропоэтина [29].

Таким образом, патогенетическая структура анемии вследствие ХСН неоднородна и многофакторная, что имеет важное значение как для понимания механизмов нару-

шений эритропоэза при ХСН, так и для выбора оптимальной терапии.

### Выводы

1. Снижение уровня гемоглобина и сывороточного железа у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза имеет прямую связь с нарастанием степени тяжести сердечной недостаточности.

2. Структура анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью характеризуется разным соотношением железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний при хронической сердечной недостаточности II, III, IV функциональных классов с нарастанием частоты их сочетания по мере прогрессирования сердечной недостаточности.

3. Увеличение уровня эритропоэтина происходит пропорционально прогрессированию хронической сердечной недостаточности, что отражает состояние эритропоэтинрезистентности, свойственной анемии при хронической сердечной недостаточности.

### Список литературы

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН. Сердечная недостаточность 2003; 4, 5: 224–228.
2. Дядык А.И., Вагрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. Донецк: Регион, 2005. 552 с.
3. Anand I., Florea V., Fisher L. et al. Baseline hemoglobin and changes in hemoglobin over time and subsequent mortality and morbidity in Val-HeFT. J. Cardiol. Failure 2002; 8 (suppl.): 046 (abstr.).
4. Anand I., McMurray J.J.V., Whitnore J. et al. Anemia and its relationship to outcome in heart failure. Circulation 2004; 110: 49–154.
5. Преображенский Д.В., Воробьев П.А., Некрасова Н.И. и др. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: распространенность и клиническое значение. Клиническая геронтология 2005; 10: 40–43.
6. Преображенский Д.В., Ермакова Т.А., Сидоренко Н.И. и др. Частота обнаружения анемии и ее причины у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2007; 10: 68.
7. Anker S.D., Mohacsi P., Coats A.J.S. et al. Hemoglobin level is associated with adverse outcomes in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS study. Europ. Heart J. 2003; 24 (suppl.): 487 (abstr. 2592).
8. Komajda M., Cleland J., Di Lenarda A. et al. Clinical profile and outcome of anaemic patients with chronic heart failure in the COMET trial. Europ. Heart J. 2004; 25 (Abstr. Suppl.): 651.
9. Berry C., Norrie J., Hogg K. et al. Nature and prognostic importance of anaemia in heart failure. Europ. Heart J. 2004; 25 (Abstr. Suppl.): 497.
10. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. Circulation 2003; 107: 223–225.
11. Koziborod M., Smith G.L., Radford M.G. et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. Am. J. Med. 2003; 114: 112–119.
12. Mishra T., Mishra S., Mohanty N. et al. Prevalence, prognostic importance and therapeutic implications of anemia in heart failure. Indian Heart J. 2005; Nov.–Dec.; 57 (6): 670–674.
13. Ryu K.H., Han S.W., Lee Y. Prevalence of anaemia in hospitalised patients with congestive heart failure (CHF) due to left ventricular systolic dysfunction. Europ. Heart J. 2005; 26 (Abstr. Suppl.): 277.
14. Sharma R., Francis D.P., Pitt B. et al. Hemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. Europ. Heart J. 2004; 25: 1021–1028.

15. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кириенко Т.С. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Укр. кардиол. журн. 2004; 3: 111–116.
16. Nanas J., Matsouka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J. Am Coll. Cardiol. 2006; Dec.; 48 (12): 2485–2489.
17. Шилов А.М., Мельник М.В., Ким И.Р. и др. Особенности лечения ИБС на фоне анемического синдрома различной этиологии. Трудный пациент 2006; 10: 11–15.
18. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии. К.: Логос, 2004. 408 с.
19. Козловская Л., Рамеев В., Чеботарёва Н. и др. Анемия хронических заболеваний. Врач 2006; 4: 17–20.
20. Шилов А.М., Мельник М.В., Ретивых О.Н., Ким И.Р. Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности. Русск. мед. журн. 2005; 13, 19: 1254–1257.
21. Петухов В.И., Быкова Е.Я., Бондарев Д.К. и др. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний. Гематология и трансфузиология 2003; 48, 2: 36–41.
22. Гусева С.А. Анемии при хронических и опухолевых заболеваниях. Укр. журн. гематології та трансфузиології 2003; 4: 32–38.
23. Androne A.-S., Katz S., Lund L. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. Circulation 2003; 107: 226–229.
24. Гайдукова С., Выдыборец С. Железодефицитная анемия. Ліки України 2004; 7–8: 33–36.
25. Напалков Д., Панферов А., Сулимов В. Анемия и хроническая сердечная недостаточность: очевидные факты и нерешенные вопросы. Врач 2007; 6: 18–22.
26. Шилов А.М., Мельник М.В., Сарычева А.А. Анемии при сердечной недостаточности. Русск. мед. журн. 2003; 11, 9: 545–548.
27. Voipe M., Tritto C., Testa U. et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. Am. J. Cardiol. 1994; 74: 468–473.
28. Means R. Recent development in the anemia of chronic disease. Current Hematology Report 2003; 2: 116–121.
29. Erinn B., Rankin P. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. J. Clin. Invest. 2007; 117: 1068–1077.

#### РІВНІ ЗАЛІЗА, ФЕРИТИНУ Й ЕРИТРОПОЕТИНУ В КРОВІ ПРИ АНЕМІЇ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

**П.І. Ринчак**

Обстежено 120 хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) із анемією. ХСН II функціонального класу (ФК) діагностовано у 49 пацієнтів, III ФК — у 42 та IV ФК у — 29. Всі хворі одержували стандартне лікування. Визначали рівень гемоглобіну, MCV, MCH, MCHC, гематокриту, креатиніну сироватки крові, швидкості клубочкової фільтрації, сироваткове залізо колориметричним методом, феритину й еритропоетину імуноферментним методом. Виявлено зниження рівня гемоглобіну й сироваткового заліза у хворих на ХСН ішемічного генезу, що мало прямий зв'язок з наростанням ступеня тяжкості серцевої недостатності. Структура анемії ХСН характеризувалася різним співвідношенням залізодефіцитної анемії й анемії хронічного захворювання при ХСН II, III і IV ФК із наростанням частоти їхнього поєднання в міру прогресування серцевої недостатності. Рівень еритропоетину збільшувався пропорційно тяжкості ХСН, що відображує стан еритропоетинрезистентності, властивої анемії при ХСН.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, анемія, сироваткове залізо, феритин, еритропоетин.

#### LEVELS OF IRON, FERRITIN AND ERYTHROPOIETIN IN BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ANEMIA

**P.I. Rynchak**

120 patients with chronic heart failure (CHF) and anemia were examined. CHF of II FC was found in 49 patients, III FC — in 42 and IV FC — in 29 patients. All patients had standart treatment. The level of hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, haematocrit, creatinin, serum iron were determinated by colorimetric method, level of ferritin and erythropoietin — by immune-enzyme analysis. Decreasing of hemoglobin and serum iron was found in patients with CHF of ischemic genesis, which has straight relation to increased severity of CHF. Anemia's structure in CHF was characterized by different relations between asiderotic anemia and CDA in CHF of II, III, IV FC with increasing of their combination due to progressing of CHF. The erythropoietin level was increased proportionally severity of CHF, which reflects the condition of erythropoietinresistance, which is typical for anemia with CHF.

**Key words:** chronic heart failure, anemia, ferritin, erythropoietin, serum iron.

Поступила 03.04.08

## ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЯХ СЕРДЦА

*О.А. Гунаева-Кручина*

*Центральная клиническая больница «Укрзалізниці», г. Харьков*

Амбулаторно наблюдались 52 пациента с ишемической болезнью сердца после перенесенных инвазивных вмешательств на коронарных артериях. После проведенных оперативных вмешательств пациенты 3 месяца получали аторвастатин в суточной дозе 10 мг на ночь. Клиническую оценку состояния пациентов оценивали на амбулаторных осмотрах по функциональным классам стенокардии и сердечной недостаточности до операции и через 2 и 3 месяца лечения аторвастатином. Показана оптимизация клинического состояния пациентов в виде уменьшения функционального класса стенокардии и сердечной недостаточности во всех группах пациентов.

**Ключевые слова:** *хроническая ишемическая болезнь сердца, аторвастатин, инвазивные вмешательства на коронарных артериях.*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из актуальных проблем общей терапии и кардиологии [1–6]. В настоящее время получены четкие доказательства улучшения прогноза больных ИБС (уменьшение риска развития осложнений) при использовании липидснижающих препаратов — статинов, в частности аторвастатина, единственного среди статинов, показавшего высокую эффективность в крайне широком диапазоне дозировок от 5 до 80 мг/сут [3–5, 7]. Уже в низких дозировках он обладает хорошим терапевтическим эффектом как в первичной, так и во вторичной профилактике атеросклероза и его осложнений [2, 5, 8].

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование MIRACL показало, что агрессивное раннее лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут после острого коронарного синдрома способствует снижению риска повторных острых коронарных и некоронарных событий на протяжении всего 16-недельного периода наблюдения за пациентами [9]. Подобные результаты получены в исследовании AVERT, в котором сравнивалась эффективность ангиопластики и терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут у пациентов с рекомендациями для ангиопластики. В группе больных, леченных аторвастатином, ишемические события наблюдались в 13 % случаев, а в группе лиц с ангиопластикой — в 21 % [9]. Активное снижение уровня липидов терапией аторвастати-

ном снижает риск ишемических событий, делает значительно более поздней вероятность первого ишемического события, положительно влияет на показатели жизни и откладывает или даже предупреждает необходимость реваскуляризации сердца [10]. В одном из исследований (RITA-II) было показано, что лекарственная терапия аторвастатином у больных стенокардией I–II функционального класса (ФК) уменьшала риск фатальных и нефатальных инфарктов миокарда в одинаковой степени с ангиопластикой коронарных артерий, однако последняя приводила к лучшему антиангинальному эффекту [11].

В доступной литературе отсутствуют работы, в которых отражается динамика клинического состояния пациентов на фоне терапии аторвастатином, перенесших инвазивные вмешательства на коронарных артериях.

Целью исследования явилось изучение клинических показателей состояния здоровья пациентов с ИБС, перенесших инвазивные вмешательства на коронарных артериях на фоне приема аторвастатина, для повышения эффективности их лечения.

**Материал и методы.** Амбулаторно наблюдались 52 пациента с ИБС (4 женщины и 48 мужчин) после перенесенных инвазивных вмешательств на коронарных артериях в возрасте от 43 до 68 лет, средний возраст составил (53±9) лет. Все пациенты бы-

ли разделены на три группы по виду выполненного оперативного лечения до начала исследования: 1-я — 15 пациентов (14 мужчин и 1 женщина) после стентирования, 2-я — 30 пациентов (27 мужчин и 3 женщины) после аортокоронарного шунтирования (АКШ), 3-я — 7 пациентов (все мужчины) после комбинированного вмешательства на коронарных артериях (АКШ + стентирование).

После проведенных оперативных вмешательств все пациенты весь период наблюдения (3 месяца) получали аторвастатин в дозе 10 мг на ночь.

Клиническую оценку состояния пациентов проводили на амбулаторных осмотрах по ФК стенокардии и сердечной недостаточности (СН) до инвазивных вмешательств на коронарных артериях и через 2 и 3 месяца

после операции или, что одно и то же, лечения аторвастатином.

Полученные данные заносили в базу Microsoft Excel и подвергали анализу с оценкой изменения количества пациентов в ФК стенокардии и СН на этапах исследования.

**Результаты и их обсуждение.** Клинические данные о пациентах с ИБС до и после вмешательств на венечных артериях сердца представлены в таблице.

В 1-й группе пациентов перед инвазивными вмешательствами на коронарных артериях со стентированием 5 пациентов в анамнезе перенесли инфаркт миокарда, у всех была диагностирована стабильная стенокардия напряжения: у 4 — II ФК, у 11 — III ФК. До стентирования у 5 пациентов установили II ФК СН, у 10 — III ФК. Через

*Клинические показатели пациентов до и после вмешательств на коронарных артериях*

Показатель	Группы пациентов		
	1-я	2-я	3-я
Количество пациентов	15	30	7
Возраст, лет		53±9	
Пол			
мужской	14	27	7
женский	1	3	—
ИМ в анамнезе	5	27	7
Стабильная стенокардия напряжения			
до оперативных вмешательств			
0 ФК	—	—	—
I ФК	—	—	—
II ФК	4	3	—
III ФК	11	27	7
через 2 мес после оперативных вмешательств			
0 ФК	15	3	7
I ФК	—	—	—
II ФК	—	27	—
III ФК	—	—	—
через 3 мес лечения аторвастатином			
0 ФК	15	5	7
I ФК	—	—	—
II ФК	—	25	—
III ФК	—	—	—
Сердечная недостаточность			
до оперативных вмешательств			
I ФК	—	—	—
II ФК	5	3	—
III ФК	10	27	7
через 2 мес после оперативных вмешательств			
I ФК	15	28	—
II ФК	—	2	—
III ФК	—	—	—
через 3 мес лечения аторвастатином			
I ФК	15	29	7
II ФК	—	1	—
III ФК	—	—	—

*Примечание.*  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении показателя до и после лечения.

2 місяця після оперативного лікування ні у одного пацієнта не спостерігалися приступи стенокардії (ФК 0), а ФК СН після стентування у 10 пацієнтів з ІІІ змінився на І і у 5 — со ІІ на І ФК. Через 3 місяця терапії аторвастатином відзначена стабілізація стану в формі відсутності ангінозних приступів і ознак СН у всіх стентуваних пацієнтів.

Во 2-й групі пацієнтів перед оперативним лікуванням АКШ 27 пацієнтів в анамнезі перенесли інфаркт міокарда, у 5 пацієнтів в супутній патології діагностовано цукровий діабет 2-го типу, у всіх 30 пацієнтів діагностовано ІБС і стабільна стенокардія напруження: у 3 — стенокардія ІІ ФК і у 27 — переважно ІІІ ФК, СН у 3 пацієнтів до АКШ була ІІ ФК, у 27 — ІІІ ФК. Через 2 місяця після оперативного лікування ФК стенокардії у 27 пацієнтів змінився з ІІІ ФК на ІІ ФК, у 3 пацієнтів відсутні ангінозні приступи при вихідному ІІ ФК стенокардії. Також відзначено змінення ФК СН у всіх пацієнтів з ІІІ-ІІ на І. Через 3 місяця терапії аторвастатином відзначено зниження ФК стенокардії і СН у решти пацієнтів.

В 3-й групі пацієнтів перед оперативним лікуванням АКШ + стентуванням відзначено, що 7 пацієнтів в анамнезі перенесли інфаркт міокарда, у всіх пацієнтів діагностовано ІБС і стабільна стенокардія напруження ІІІ ФК, а також СН переважно ІІІ ФК. Через 2 місяця після оперативного лікування у всіх пацієнтів відзначено позитивну динаміку в формі відсутності приступів стенокардії (ФК 0) і зменшення ФК СН у всіх пацієнтів з ІІІ до І ФК. Через 3 місяця терапії аторвастатином результати ще більше покращилися.

Результати нашого дослідження у пацієнтів з ІБС після оперативного лікування: стентування, АКШ, АКШ + стентування — показали позитивну сторону інвазивних втручань на коронарних

артеріях, через 2 місяця після оперативного лікування виявлено оптимізація клінічного стану пацієнтів в формі зменшення і відсутності приступів стенокардії, т. е. змінення ФК стенокардії, а також зменшення ФК СН. На фоні проводимої гіполіпідемічної терапії аторвастатином відбувається стабілізація клінічних показувальників, а також покращення стану в формі подальшого зменшення ФК стенокардії і СН.

Результати нашого дослідження збігаються з даними [3–5, 7, 9] і показувальють доцільність обов'язкового включення аторвастатину в терапію пацієнтів з ІБС після перенесених оперативних втручань на коронарних артеріях. Терапія аторвастатином закріплює і покращує результати оперативного втручання як по ФК стенокардії, так і по ФК СН.

Таким чином, наші дані показувальють ефективність використання аторвастатину в дозі 10 мг/сут у пацієнтів з ІБС після оперативних втручань на венечних артеріях серця.

#### Вывод

Терапія аторвастатином в добовій дозі 10 мг після оперативних втручань на венечних артеріях серця сприяє зниженню функціонального класу стенокардії і серцевої недостатливості з достаточним закріпленням досягнутих результатів, що достовірно покращує якість життя пацієнтів. Внаслідок гіполіпідемічної терапії аторвастатином стабілізуються клінічні показувальники, зменшуються і відсутні стенокардії.

**Перспективи подальших досліджень.** Представляється доцільним порівняти отримані результати з даними лікування пацієнтів ішемічної хвороби серця со стабільною стенокардією вне оперативних втручань на коронарних артеріях.

#### Список літератури

1. Арутюнов Г.П. Статини і гострі коронарні синдроми. Ми на порозі нового стандарту лікування. Клін. фармакологія і терапія 2001; 10 (3): 2–8.
2. Граціанський Н.А. Два ключові дослідження ефективності статинів. Кардіологія 1998; 38 (3): 75–78.
3. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. JACC 1999; 33, 6: 1756–1824.
4. Amoroso G., Van Boven A.J., Crijs H.S. Drug therapy or coronary angioplasty for the treatment of coronary artery disease. New insights. Am. Heart J. 2001; 141: 22–25.
5. Яблучанський Н.И. Атеросклероз більше ніж запалення. Мед. газета «Medicus Amicus» 2002; 1: 1–3.
6. Лутай М.І. Хвороби системи кровообігу є національною медичною та соціальною проблемою в Україні. Нова медицина 2005; 3 (20): 5–10.

7. Aikawa M., Libby P. Potential mechanism of atherosclerotic plaque stabilization by lipid lowering. *Cardiovascular Risk Factor* 2000; 9: 183–194.

8. Рекомендации Европейского кардиологического общества по проведению перкутанных коронарных вмешательств. К., 2006: 84.

9. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. For the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (miracl) study investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.

10. Alaupovic P., Heinonen T., Shurzinske L., Black D.M. Effect of a new HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin on lipids, apolipoproteins and lipoprotein particles in patients with elevated serum cholesterol and triglyceride levels. *Atherosclerosis* 1997; 133: 123–133.

11. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Dimokritos S. et al. Atorvastatin plus pravastatin for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia — a pilot study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001; 17 (4): 267–272.

#### ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА ВЕНЕЧНИХ АРТЕРІЯХ СЕРЦЯ

*О.О. Гунаєва-Кручина*

Амбулаторно спостерігали за 52 пацієнтами з ішемічною хворобою серця після перенесених інвазивних втручань на коронарних артеріях. Після проведених оперативних втручань всі пацієнти 3 місяці отримували аторвастатин у добовій дозі 10 мг на ніч. Клінічну оцінку стану пацієнтів оцінювали на амбулаторних оглядах по функціональних класах стенокардії та серцевої недостатності до операції та через 2 і 3 місяці лікування аторвастатином. Показана оптимізація клінічного стану пацієнтів у вигляді зменшення функціонального класу стенокардії та серцевої недостатності у пацієнтів усіх груп.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, аторвастатин, інвазивні втручання на коронарних артеріях.

#### INFLUENCE OF ATORVASTATIN ON THE CLINICAL COURSE OF ISHEMIC HEART DISEASE AFTER SURGICAL INTERVENTIONS ON CORONARY ARTERIES

*О.А. Gunaeva-Kruchina*

During the investigation 52 patients with ischemic heart disease (IHD) after surgical intervention on coronary arteries were observed. All patients received atorvastatin 10 mg for 3 months. Clinical condition dynamics was evaluated with the stenocardia functional class and heart failure. Within 2 month after operation treatment and 3 month of atorvastatin therapy the examination showed positive features of coronary bypass, the optimization of clinical conditions in stabilization and decreasing of stenocardia and heart failure functional class.

**Key words:** ischemic heart disease, atorvastatin, surgical intervention on coronary arteries.

Поступила 13.12.07

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ПЕРИНДОПРИЛУ І МОКСОНІДИНУ У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*О.М. Біловол, Н.І. Питецька*

*Харківський національний медичний університет*

Досліджено ефективність комбінації периндоприлу і моксонідину у порівнянні з монотерапією периндоприлом у жінок з артеріальною гіпертензією, які перебували у пре- та постменопаузі. Доведено позитивний вплив зазначеної комбінації препаратів на прояви клімактеричного синдрому, рівень артеріального тиску, частоту серцевих скорочень та чинники імунозапалення.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, жінки, периндоприл, моксонідин.

В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) провідне місце займає активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). При цьому секреція основного субстрату цієї системи (ангіотензину II) тканинами нирок, серця і ендотелієм судин підвищується в багато разів. Негативний вплив ангіотензину II зумовлений не тільки його потужною вазоконстрикторною дією, а й проліферативною, прооксидантною, протромбогенною і прозапальною активністю [1]. Інгібітори АПФ є однією з ефективних груп антигіпертензивних засобів, здатних суттєво впливати на РААС [2]. Відомо, що препарати цієї групи знижують активність не тільки тканинного й плазмового АПФ, а й симпатoadреналової системи, збільшують рівень брадикініну, що зумовлює вазодилатуючий ефект, підвищення активатора продукції NO, простагліцину, тканинного плазмогену [3].

Дослідження щодо застосування інгібіторів АПФ у жінок нечисленні. Відомо, що крім антигіпертензивної дії вони справляють позитивний вплив на процеси ремоделювання [4], не збільшують втрати кісткової тканини й зменшують прояви остеопору [5]. Отже, інгібітори АПФ у жінок здатні зменшувати вираженість несприятливих гемодинамічних ефектів, пов'язаних зі зниженням рівня естрогенів [6] і можуть бути препаратом вибору. Вважають, що у лікуванні АГ інгібітори АПФ можна використовувати і як основний, і як додатковий засіб [7].

До патогенетичних механізмів АГ, що розвивається у жінок у перименопаузі, належать порушення центральної регуляції

судинного тону. Крім того, дані порушення сприяють розвитку клімактеричного синдрому (КС). За сучасними рекомендаціями з лікування АГ на тлі клімактеричних порушень необхідно використовувати препарати центральної дії для усунення вегетативного компонента [8]. Тому особливу увагу в антигіпертензивній терапії у жінок у період перименопаузи звернено до препаратів центральної дії нового покоління — агоністів імідазолінових рецепторів, які приводять до зниження активності симпатичної нервової системи через пригнічення синтезу адреналіну [9].

В останні роки при лікуванні хворих на АГ все більше уваги приділяється застосуванню комбінованої терапії [10], але у літературі мало відомостей щодо використання цього принципу лікування у жінок, які перебувають у перименопаузі.

Метою нашого дослідження було визначення клінічної ефективності та впливу на чинники імунозапалення комбінації інгібітора АПФ периндоприлу та агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину у жінок з АГ і гормональними порушеннями.

**Матеріал і методи.** В дослідження, проведене в міському центрі діагностики і лікування АГ на базі МКЛ № 11 м. Харкова, включено 47 жінок з АГ від 41 до 70 років, які перебували у періоді пре- та постменопаузи. Всім пацієнткам проводили комплексне клінічне і лабораторно-інструментальне обстеження. В ході дослідження жінок було розподілено на дві групи, зіставлені за рівнями офісного САТ, ДАТ та ЧСС. Пацієнткам 1-ї групи (n=24) призначали периндоприл у дозі 4–8 мг на добу, хворим 2-ї групи (n=23) — комбінацію периндоприлу у дозі 4–8 мг на добу та моксонідину у дозі

0,2–0,4 мг на добу. Тривалість лікування — 3 тижні. Терапію вважали ефективною за умови поліпшення суб'єктивного та об'єктивного стану хворих, досягнення цільового рівня АТ нижче ніж 140/90 мм рт. ст. та наявності позитивної динаміки досліджуваних показників.

Вміст білка гострої фази (СРБ) у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного методу кількісного підрахунку рівня СРБ «High sensitivity C-reactive protein enzyme immunoassay test kit catalog number 1668Z» (Diagnostic automation inc. Calabasas, CA); рівні прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6) та протизапального цитокіну (ІЛ-4) — методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів ООО «Протеиновый контур» (Росія).

Статистичну обробку одержаних даних проводили в системі Microsoft Excel. Оцінку вірогідності розбіжності середніх величин проводили з використанням парного t-критерію Стьюдента. Достовірними вважалися показники при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Клініко-анамнестичне обстеження виявило, що середній вік і тривалість АГ у жінок 1-ї та 2-ї груп розрізнялись незначно і становили ( $53,28 \pm 2,14$ ) і ( $57,71 \pm 2,33$ ) року та ( $11,5 \pm 2,15$ ) і ( $11,64 \pm 2,50$ ) року відповідно. Середній вік початку захворювання у хворих 1-ї групи становив ( $41,89 \pm 2,70$ ) року, у хворих 2-ї групи — ( $46,00 \pm 3,19$ ) року, тобто в обох групах приходився на період пременопаузи [11]. Таким чином, можна припустити, що у жінок обох груп підвищення АТ пов'язано з початком гормональних порушень. Прояви КС зареєстровані у 17 (70,8 %) жінок 1-ї групи та у 15 (65,2 %) — 2-ї. Менопауза настала у 16 (66,7 %) пацієнток 1-ї групи та у 15 (65,2 %) — 2-ї.

Після 3-тижневого лікування відмічено поліпшення суб'єктивного стану хворих обох груп, але більший ефект спостерігався у хворих, яким назначали комбіновану терапію (табл. 1). Можна припустити, що більш значне зменшення проявів КС у хворих, які одержували комбіновану терапію, пов'язано з позитивним впливом саме моксонідину на симпатoadреналову систему жінок. Отже, моксонідин справляє виражену симпатолітичну дію, дуже сприятливу за умов симпатичної гіперактивації, характерної для пре- та постменопаузи, що знайшло підтвердження в результатах інших досліджень [12].

Лікування хворих обох груп супроводжувалось значним антигіпертензивним ефектом (табл. 2).

Через 3 тижні САТ у цілому знизився у жінок 1-ї групи на 27,51 мм рт. ст., у жінок 2-ї групи — на 38,92 мм рт. ст., ДАТ — відповідно на 11,87 і 19,72 мм рт. ст. Цільового рівня АТ було досягнуто у 45,8 % пацієнток, які вживали периндоприл, і у 78,3 % хворих, які вживали периндоприл і моксонідин. Це пов'язано з тим, що незважаючи на виключення ефектів РААС підвищений рівень АТ підтримують центральні механізми, чутливі до активації імідазолінових рецепторів. Ефективно знижуючи АТ, периндоприл суттєво не впливав на ЧСС, тоді як поєднання його з моксонідином сприяло вірогідному зменшенню ЧСС ( $p < 0,01$ ) і, як наслідок, зниженню симпатичної гіперактивності, зумовленої КС. Одержані дані співпадають з результатами інших дослідників, які вказували на те, що монотерапія препаратами будь-якого класу антигіпертензивних засобів першого ряду ефективна не більше ніж у 40–60 % хворих з АГ, тому для досягнення бажаного ефекту необхідно призначення комбінованої терапії [13].

Таблиця 1. Динаміка клінічної симптоматики при монотерапії периндоприлом та комбінованій терапії периндоприлом і моксонідином

Показник	1-ша група (n=24)				2-га група (n=23)			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головний біль	24	100	7	29,2	23	100	4	17,4
Запаморочення	16	66,7	6	25,0	17	73,9	3	13,0
Мерехтіння «мурашок»	16	66,7	9	37,5	14	60,9	7	30,4
Біль в ділянці серця	16	66,7	5	20,8	18	78,3	4	17,4
Прояви КС	17	70,8	15	62,5	15	65,2	9	39,1

\*  $p < 0,05$ ; достовірно при порівнянні з показником до лікування.

Таблиця 2. Динаміка гемодинамічних показників та чинників імунозапалення при монотерапії периндоприлом та комбінованій терапії периндоприлом і моксонідіном

Показник	1-ша група (n=24)		2-га група (n=23)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ, мм рт. ст.	171,83±3,50	145,32±2,71*	175,78±3,10	136,86±2,36*
ДАТ, мм рт. ст.	98,05±2,71	86,18±2,34*	102,28±2,64	82,56±2,25*
ЧСС, с <sup>-1</sup>	76,99±2,14	74,48±2,14	78,24±1,87	71,26±1,94*
ФНП-α, пг/л	42,72±5,64	26,82±3,24*	45,48±4,27	27,11±2,57*
ІЛ-6, пг/л	5,98±0,77	5,09±0,61	7,47±1,43	6,87±0,86
ІЛ-4, пг/л	20,66±4,59	22,83±4,45	16,79±1,52	28,62±3,73*
СРБ, мг/л	3,97±0,84	3,19±1,03	4,54±0,85	3,40±0,80

У процесі лікування у хворих обох груп виявлено позитивний вплив препаратів на цитокінову ланку (табл. 2). Так, рівень ФНП-α у жінок 1-ї та 2-ї груп достовірно знизився відносно вихідних значень ( $p < 0,001$  в обох випадках). Рівні ІЛ-6 та СРБ також зменшились після лікування в обох групах, але недостовірно, що пов'язано, можливо, з нетривалим часом прийому препаратів. Тому в даному випадку позитивна динаміка цих показників носила характер тенденції. Перевага комбінованої терапії виявилася лише при аналізі динаміки рівня протизапального цитокіну ІЛ-4. Суттєвого впливу периндоприлу на динаміку цього показника не встановлено, але в комбінації з моксонідіном рівень ІЛ-4 після лікування достовірно підвищився ( $p < 0,001$ ). Таким чином, пригнічуючи секрецію ФНП-α, ІЛ-6 та СРБ, ІЛ-4 справляє виражену протизапальну дію, що може сприяти уповільненню розвитку або прогресування вже існуючого атеросклерозу у жінок з гіпертензією [14]. Одержані дані вказують не тільки на кількісну, а й на якісну перебудову імунозапальної ланки, що може свідчити про підвищення загальної резистентності, активізацію імунної ланки, а також стабілізацію процесу, яка може значно посилюватись при використанні комбінованої антигіпертензивної терапії.

Таким чином, застосування комбінованої терапії периндоприлом і моксонідіном у жінок, які перебувають у періоді гормональних порушень, сприяє не тільки ефективній динаміці гемодинамічних по-

казників (АТ, ЧСС), але й позитивному впливу на дисбаланс чинників імунозапалення.

### Висновки

1. Використання у жінок з артеріальною гіпертензією комбінованої терапії периндоприлом і моксонідіном сприяло більш вираженому зменшенню проявів клімактеричного синдрому, ніж використання монотерапії периндоприлом (у 26,1 і 12,3 % жінок відповідно).

2. Комбінована терапія периндоприлом і моксонідіном характеризувалась високою антигіпертензивною ефективністю за даними офісного вимірювання артеріального тиску: систолічний та діастолічний артеріальний тиск знижувались відповідно на 38,92 та 19,72 мм рт. ст., а цільовий рівень артеріального тиску (<140 та 90 мм рт. ст.) було досягнуто у 78,3 % пацієнток, тоді як монотерапія периндоприлом була менш ефективною — відповідні показники становили 27,51 та 11,87 мм рт. ст. (цільовий рівень у 45,8 %).

3. Комбінована терапія сприяла достовірному зниженню частоти серцевих скорочень, тоді як при монотерапії суттєвого впливу на цей показник не виявлено.

4. При застосуванні комбінованої терапії спостерігався більш виражений вплив на маркери імунозапалення: достовірне зниження рівня ФНП-α та достовірне підвищення рівня ІЛ-4, тоді як при монотерапії було виявлено лише достовірне зниження рівня ФНП-α.

### Список літератури

1. Зодионченко В.С., Мацевич М.В., Адашева Т.В. и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике: зофеноприл — новые возможности и перспективы. Артериальная гипертензия 2005; 11, 4: 34–38.

2. Ковалёва О.Н., Шаповалова С.А. Фармакотерапия гипертонической болезни. Харьков, 2005. 136 с.
3. Сидоренко Б.А., Савченко М.В., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни. Кардиология 2000; 2: 7–82.
4. Бобров В.А., Давыдова И.В., Клименко Л.В. Артериальная гипертензия у женщин после менопаузы. Therapia 2007; 3: 54–58.
5. Simple M., Jee W.S.S., Ma Y. et al. Impact of antihypertensive therapy on postmenopausal osteoporosis; effects of the ACE inhibitor moexipril, 17 $\beta$ -estradiol and their combination on the ovariectomy-induced cancellous bone loss in young rats. J. Hypertens. 1995; 13: 1852–1856.
6. Ильяш М.Г., Несукай Е.Г. Артериальная гипертензия после менопаузы. Укр. кардіол. журн. 1999; 2: 21–24.
7. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность фелодипина у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Новости медицины и фармации 2007; Артериальная гипертензия (216): тематич. вып.: 10–11.
8. Guidelines for Counseling Women on the Management of Menopause. Jacobs Institute of Women's Health Expert Panel on Menopause in Collaboration with The National Committee for Quality Assurance, The American College of Obstetricians and Gynecologists, and The North American Menopause Society. 2000, Feb. Available: www.jiwh.org.
9. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. Кардиология 2002; 11: 32–35.
10. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 3560–3572.
11. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2001. 247 с.
12. Мильто А.С., Толкачёва В.В., Кобалава Ж.Д. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Клин. фарм. терапия 2001; 10: 68–71.
13. Долженко М.Н. Новые парадигмы в комбинированной терапии артериальной гипертензии. Здоров'я України 2006; 23–24 (156–157): 10–11.
14. Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атеросклерозе. Укр. кардіол. журн. 2007; 5: 3–47.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И МОКСОНИДИНА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*А.Н. Беловол, Н.И. Питецкая*

Исследована эффективность комбинации периндоприла и моксонидина в сравнении с монотерапией периндоприлом у женщин с артериальной гипертензией, которые находились в пре- и постменопаузе. Доказано положительное влияние приведенной комбинации препаратов на проявления климактерического синдрома, уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений и показатели иммунновоспаления. Полученные результаты демонстрируют целесообразность использования комбинированной терапии периндоприлом и моксонидином у гипертензивных женщин с гормональными нарушениями.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, женщины, периндоприл, моксонидин.

#### EFFICIENCY OF PERINDOPRILUM AND MOXONIDINUM COMBINATION IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*A.N. Belovol, N.I. Pytetska*

The efficiency of perindoprilum and moxonidinum combination compared to perindoprilum monotherapy was investigated in pre- and postmenopausal women with arterial hypertension. The positive effect of such combination on clinical signs of climacteric syndrome, blood pressure level, heart contractions frequency and immunoinflammatory indicators has been proved. Results demonstrate expedience of combined therapy by perindoprilum and moxonidinum usage in hypertensive women with hormonal disbalance.

**Key words:** arterial hypertension, women, perindoprilum, moxonidinum.

*Поступила 03.06.08*

## НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ РАЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

*К.Д. Бабов, Т.А. Золотарёва, Б.А. Насибуллин, Т.В. Старчевская*

*Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации  
и курортологии, г. Одесса*

Изучены биохимические показатели углеводного обмена, обмена катехоламинов и оксида азота и состояние перекисного окисления липидов/антиоксидантной системы у 45 больных разными формами АГ. Выявлены однонаправленные изменения исследованных показателей. Отмечено, что дисбаланс в системе ПОЛ/АОС обусловлен не столько активацией перекисного окисления липидов, сколько усиленным расходом антиоксидантов при напряженности в антиоксидантной системе. На основании выявленной общности характера изменений в состоянии исследуемых систем высказано предположение об общности патогенетических механизмов, лежащих в основе разных форм артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, нитриты, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, катехоламины.

В Украине болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе и гипертоническая болезнь (ГБ), занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения трудоспособного возраста, обуславливая более половины всех случаев смерти и треть инвалидностей [1]. Широчайшее распространение артериальной гипертензии (АГ) в современном мире, разнообразие форм, трудности лечения и высокая летальность обеспечивают сохранение актуальности проблемы АГ для теоретической и экспериментальной медицины. Вопросы патогенеза АГ, или ГБ, с давних времен привлекали внимание многих исследователей [2–8].

Согласно данным литературы, в патогенезе ГБ выделяют два основных компонента: нейрогенный и гуморальный. Нейрогенное звено тесно связано с вегетативной нервной системой и соответствующими органами эндокринной системы. Гуморальное звено определяется состоянием медиаторных систем, деятельность которых, в свою очередь, связана с нейрогенным механизмом, который является доминирующим [2].

В 1836 г. R. Bright обнаружил связь между поражением почек и АГ и сделал вывод о первичности поражения почек при АГ. Результаты исследований последних десятилетий позволили связать развитие гипертензии и поражения почек с нарушениями ренин-ангиотензиновой системы почек, а это, в свою очередь, позволило рассматри-

вать почечную гипертензию как самостоятельное заболевание [2, 6].

Основным патогенетическим механизмом ГБ является осуществление сложного нейрогуморального акта генерации эфферентных импульсов преимущественно нейронами области рострального вентрального ядра ( $C_1$ ). В ответ на антеградные электрические импульсы из гранул, содержащихся в аксонах, выделяется норадреналин, который и осуществляет передачу сигнала непосредственно на органы-мишени, вызывая спазм сосудов в них. Вследствие активации симпатической нервной системы происходит опосредованное  $\beta_1$ -рецепторами высвобождение ренина почками, что, в свою очередь, повышает уровень циркулирующего ангиотензина II, который действует совместно с катехоламинами, индуцируя структурно-морфологические изменения в артериальной части сосудистого русла, включая сосуды почек, посредством выработки альдостерона. Для поддержания нормотонуса симпатической нервной системы в эндотелии сосудов вырабатывается оксид азота (NO), который стимулирует синтез циклического гуанозинмонофосфата, оказывающего мощное релаксирующее действие на гладкомышечную мускулатуру сосудов [9]. Дефицит нейронального NO или подавление чувствительности барорецепторов, вторичное по отношению к сниженной биодоступности NO, могут привести к развитию хронической АГ.

Целью нашего исследования стало выявление возможных особенностей в реализации некоторых патогенетических звеньев АГ у лиц с эссенциальной и почечной гипертензией.

**Материал и методы.** Обследовано 45 пациентов (27 мужчин и 18 женщин). Средний возраст пациентов составил ( $57,6 \pm 2,0$ ) года, средняя продолжительность заболевания — ( $5,7 \pm 3,0$ ) года. В соответствии с задачами исследования пациенты были рандомизированы по возрасту, полу и генезу заболевания на две группы: 1-я — 35 лиц с эссенциальной гипертензией и 2-я — 10 лиц с почечной гипертензией.

У всех пациентов при поступлении на санаторно-курортное лечение определяли следующие биохимические показатели: содержание глюкозы в крови — глюкозооксидационным методом [10], состояние антиоксидантной системы (АОС) — по интегральному показателю — общей антиоксидантной активности (ОАА) [10] и по уровню эндогенного  $\alpha$ -токоферола по методике М07-02-2001 [11], состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) — по уровню комплексного метаболита — малонового диальдегида (МДА) [12], активность системы оксида азота — путем определения содержания нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови [13], суммарное содержание адреналина и норадреналина в эритроцитах — цистохимическим методом [14]. Контролем для исследованных показателей служили референтные величины.

Результаты исследований обработаны статистически с использованием параметрических и непараметрических методов анализа [15–17].

**Результаты и их обсуждение.** Согласно нашим данным, больные обследованных

групп при поступлении жаловались на головную боль, быструю утомляемость. Согласно данным сопроводительных документов, АД у больных обеих групп постоянно находилось в интервале 160–170/100–110 мм рт. ст., практически не снижалось в разное время суток и в разные сезоны, имели место лишь метеозависимые колебания АД в границах интервала.

Кризисы с резкими подъемами АД до 200/110 мм рт. ст. случались у обследованных больных с частотой 3–4 раза в год и продолжались в среднем 1–2 дня, небольшая продолжительность кризов связана со своевременным медикаментозным купированием. Результаты исследований сведены в таблицу.

Как следует из данных таблицы, уровень глюкозы в крови (натощак) у обследованных больных находился у верхней границы нормы, при этом он меньше у больных с эссенциальной гипертензией. Разница в содержании глюкозы была статистически достоверной.

Содержание нитритов в крови было повышено у больных обеих групп, однако значительно выраженнее у больных 2-й группы. Повышение было статистически достоверно у представителей обеих групп, однако межгрупповые различия недостоверны.

У представителей 2-й группы содержание суммарных катехоламинов можно считать близким к верхней границе нормы, а у больных 1-й группы — превышало норму достаточно выражено. Вместе с тем следует отметить, что статистически достоверной разницы между содержанием катехоламинов у больных обеих исследуемых групп не было.

При оценивании показателей ПОЛ/АОС мы установили, что общая антиоксидантная защита немного снижается, но остает-

*Характеристика исследованных биохимических показателей у больных АГ при поступлении их на санаторно-курортное лечение*

Показатель	Контроль*	Группы больных АГ		p
		1-я	2-я	
Суммарные катехоламины, у. е.	1,8–2,2	2,89±0,36	2,29±0,30	≥0,1
МДА, нмоль/мл	100–200	121,50±3,27	120,00±3,52	≥0,1
ОАА, %	39,6–44,6	37,50±0,40	38,60±0,53	≥0,1
$\alpha$ -токоферол, мг/100 мл	0,5–2,0	0,33±0,04	0,37±0,06	≥0,1
NOx, мкмоль/л	34–46	51,00±1,38	56,90±1,82	≤0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	4,22–6,11	5,04±0,15	6,35±0,62	≤0,05

\* Контролем является диапазон референтных величин.

ся близької к нижній границі норми. При цьому знову ж достовірної різниці між показателями великих обох груп не виявлено. В той же час, згідно даним таблиць, вміст МДА в крові у представників обох груп зберігається в межах норми, т. е. говорити про активацію ПОЛ у цих великих не доводиться. Разом з тим вміст  $\alpha$ -токоферолу як маркера антиоксидантної активності суттєво зменшується. Немного сильніше це зменшення виражене у великих 1-ї групи. Слід особливо підкреслити, що статистично достовірної різниці в вмісті даного показателя представників обох груп ми не виявили.

Таким чином, АГ ниркової або есенціальної форми супроводжується змінами в обміні вуглеводів, обміні основних регулюючих молекул (NO, катехоламінів) в системі ПОЛ/АОС. Ці зміни мають однакову спрямованість у великих АГ обох досліджуваних форм, хоча між ними існують незначительні статистично недостовірні відмінності. Особливостями патогенезу АГ у великих з нирковою формою захворювання можна вважати су-

ттєвне підвищення вмісту нітритів і незначительне збільшення вмісту катехоламінів в крові. Це може бути пов'язано з залученням в патологічний процес ниркової тканини (зміни процесів виведення відповідних речовин). Підвищення рівня глюкози в крові, можливо, пов'язано з збільшенням вмісту катехоламінів або з менш ефективним її використанням.

Крім того, нам хотілося б звернути увагу на те, що дисбаланс системи ПОЛ/АОС може бути обумовлений не підвищенням активності ПОЛ, а посиленням витрати антиоксидантів на утримання балансу ПОЛ/АОС при напруженні АОС. Збереження (забезпечення) ПОЛ близьким до фізіологічному забезпечує збереження клітинних мембран, що запобігає розвитку клітинної патології, можливо, з цим пов'язано тривале перебіг АГ як патологічного процесу.

В цілому, наші дані дозволяють передбачати загальність вивчених патогенетичних механізмів АГ як есенціальної, так і ниркової форми при наявності в них деяких особливостей.

#### Список літератури

1. Стан здоров'я України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання: Аналіт.-статист. посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики; Під ред. В.М. Коваленка. К., 2004. 124 с.
2. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 495 с.
3. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М., 1965. 571 с.
4. Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей; Под ред. Е.И. Чазова; В 4 т. М.: Медицина, 1992; т. 3. Артериальная гипертензия. 448 с.
5. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология; В 2 т. К.: Здоров'я, Книга-плюс, 1998; I. 710 с.
6. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь и вторичные гипертензии. К., 2002: 38–50; 80–81.
7. Заболевания сердца и реабилитация; Под ред. М.Л. Поллока, Д.Х. Шмидта. К.: Олимп. лит-ра, 2000. 407 с.
8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до національної програми профілактики і лікування АГ. Укл. Є.П. Свищенко, А.Є. Багрій, Л.М. Єна, АМН України. К., 2004. 84 с.
9. По матеріалам V міжнародного конгресу «Оксид азота і його роль в серцево-судинній патології». Новини медицини і фармації 2007; Май: 3.
10. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. Одесса, 1998: 313–315; 367.
11. Методические указания по измерению массовой концентрации витамина Е в сыворотке крови на анализаторе биожидкости «Флюорат-02-АБЛФ», Методика М07-02-2001. СПб., 2001. 7 с.
12. Современные методы в биохимии; Под ред. В.Н. Ореховича. М., 1997: 49–68.
13. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. Биомед. химия 2004; 50, 1: 79–85.
14. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів, патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції; За ред. проф. М.Ю. Коломійця. Чернівці, 1998. 237 с.
15. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 296 с.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: ИЛ, 1999. 459 с.
17. Тюрин Ю.Н. Непараметрические методы статистики. М.: Знамя, 1978. 63 с.

**ДЕЯКІ ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ*****К.Д. Бабов, Т.А. Золотарьова, Б.А. Насибуллін, Т.В. Старчевська***

Вивчено біохімічні показники вуглеводного обміну, обміну катехоламінів, оксиду азоту та стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ/АОЗ) у 45 хворих на різні форми артеріальної гіпертензії. Виявлено односпрямовані зміни досліджуваних показників. Відмічено, що дисбаланс у системі ПОЛ/АОЗ зумовлений не стільки активацією ПОЛ, скільки посиленням використанням антиоксидантів при напруженості в АОЗ. На підставі виявленої спільноти характеру змін у стані досліджуваних систем висказано припущення щодо спільності патогенетичних механізмів, які існують в основі різних форм артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** *артеріальна гіпертензія, нітрити, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, катехоламіни.*

**SOME QUESTIONS OF PATHOGENESIS OF DIFFERENT ORIGIN ARTERIAL HYPERTENSION*****K.D. Babov, T.A. Zolotareva, B.A. Nasibullin, T.V. Starchevskaya***

The state of the biochemical indexes of carbohydrate metabolism (exchange), the adrenalins and the noradrenalins and considered the characteristics of peroxidation of lipids in the antioxidant system was studied at 45 patients with different forms of arterial hypertension. The research has revealed unidirectional alterations in the examined indexes. It was determined, that the alteration in the antioxidant system with peroxidation of lipids are conditioned not so much by the activation of peroxidation of lipids as by the utilization of the antioxidant system due to the using the antioxidant molecules. On the ground of the detected generality of the examined systems was surmised about the common pathogenetic mechanisms underlying the different forms of arterial hypertension.

**Key words:** *arterial hypertension, peroxidation of lipids, the antioxidant system, catecholamines.*

*Поступила 29.01.08*

## ВПЛИВ КАРВЕДИЛОЛУ НА РІВЕНЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

*Т.М. Амеліна*

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

Досліджено вплив  $\beta$ -адреноблокатора карведилолу на функціональний стан ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця і хронічне обструктивне захворювання легень. Встановлено, що при застосуванні препарату нормалізуються прояви ендотеліальної дисфункції.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, ендотелін-1, карведилол.

Багатьма науковцями [1–3] дискутується питання щодо ролі судинного ендотелію, а саме: його функціональних розладів, у прогресуванні не лише серцево-судинних, а й інших нозологій. Дисфункція проявляється погіршенням ендотеліозалежного розслаблення, головним чином завдяки зменшеному синтезу (чи біодоступності) NO при збереженій чи збільшеній продукції ендотеліозалежних вазоконстрикторів — ангіотензину II, ендотеліну-1 (ЕТ-1). ЕТ-1 є одним із найбільш потужних вазоконстрикторів, розглядається як маркер і предиктор тяжкості та наслідку ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема гострого інфаркту міокарда, порушень ритму серця, легеневої та системної гіпертензії, атеросклеротичного ураження судин, специфічних судинних порушень (рестеноз після коронарної ангіопластики) [4, 5]. За даними [6], ЕТ-1 належить важлива роль у формуванні позасерцевої патології: цукрового діабету, гломеруло-нефриту, ішемічного пошкодження мозку.

Відомо, що ЕТ-1 синтезується ендотеліальними клітинами легеневих судин та епітеліальними клітинами бронхів. Поряд з вазоконстрикцією легеневих судин він викликає тривалу бронхоконстрикцію, стимулює розвиток фіброзу субепітеліального шару стінки бронхів. Факторами активації ендотеліоцитів при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) є запальні цитокіни, однак вагома роль належить вільним радикалам та гіпоксемії [7, 8].

Потенційними факторами пошкодження ендотелію при серцево-легеневій патології є порушення процесів вільнорадикального окиснення, гіпоксія, дисбаланс в систе-

мі протеїнази–інгібітори, нейрогуморальна дисфункція [2, 4].

Значний інтерес для дослідників становить питання медикаментозної корекції дисфункції ендотелію у пацієнтів на ІХС при супутньому ХОЗЛ. З метою корекції дисфункції ендотелію нами запропоновано застосовувати карведилол, оскільки доведено його вагому роль у зменшенні окисного стресу, нормалізації протеолізу та фібринолізу, що посилює вазоконстрикторні властивості ендотелію.

Мета дослідження — оцінити вплив  $\beta$ -адреноблокатора карведилолу на прояви ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС з супутнім ХОЗЛ.

**Матеріал і методи.** В динаміці лікування обстежено 93 хворих на хронічну ІХС (стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу) у віці від 37 до 73 років, середній вік становив  $(54,64 \pm 0,79)$  року. Всіх хворих розподілили на три групи: до I групи увійшли 30 хворих на ІХС, що перебували на стандартній терапії; до II — 33 хворих на ІХС без супутньої патології, яким призначали карведилол; до III — 30 пацієнтів на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ I–II стадії, що відповідало легкому та помірному ступеню тяжкості у період ремісії захворювання, які також приймали карведилол. Препарат «Карведилол» («Коріол», фірма KRKA, Словенія) призначали в середній добовій дозі 12,5 мг упродовж 14 днів.

Вміст ЕТ-1 (1-21) у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу із використанням наборів реагентів «Bio-medica» (Австрія). Дослідження проводили

відповідно до інструкції, що додається до набору реактивів. Визначали оптичну щільність лунок при довжині хвилі 450 нм з фільтром порівняння 620 нм.

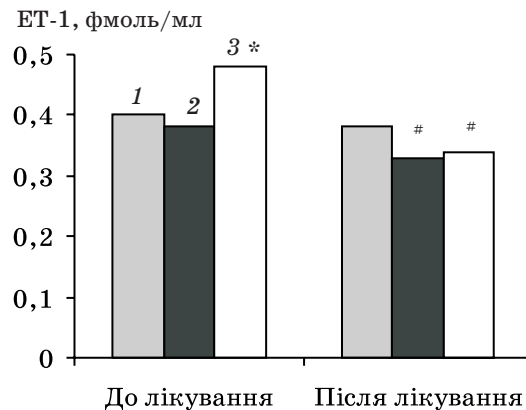
Статистичну обробку результатів дослідження проводили шляхом визначення середніх величин, похибки середніх. Для значної частини виборок за  $p < 0,05$  встановлено відмінність розподілу величин від нормального, що характерно для результатів біомедичних досліджень, тому  $t$ -критерію Стьюдента надавали перевагу лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій виборок, що порівнювались. В інших випадках для порівняння одержаних результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні, оцінку взаємозв'язку між ознаками визначали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена («Biostat»).

**Результати та їх обговорення.** Рівень ЕТ-1 у плазмі крові хворих на ІХС із ХОЗЛ до лікування вірогідно вищий, ніж у хворих без супутньої патології ( $p < 0,0001$ ), що підтверджує вираженість ендотеліальної дисфункції при поєднаному перебігу ІХС і ХОЗЛ.

Дослідження багатьох авторів дозволяють виділити декілька механізмів, що трактують негативний вплив ЕТ-1 на перебіг ІХС [2, 4, 8]. Відомо, що ЕТ-1 має безпосередній токсичний вплив на серцевий м'яз і призводить до розвитку та прогресування серцевої недостатності. Пептид потенціює мітотичний вплив інших факторів на серцевий м'яз, крім того, експресія рецепторів ендотеліну в серці здатна викликати ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка, зміни функціонального стану міокарда, а саме: збільшення розміру лівого передсердя та правого шлуночка, зменшення скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка. В умовах гіпоксії і легеневої недостатності для пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС і ХОЗЛ даний факт є несприятливою прогностичною ознакою з позиції формування й прогресування легеневої гіпертензії і хронічного легеневого серця.

У цілому послідовність подій, що викликають зміни функціональних властивостей ендотелію, можна представити таким чином. Під впливом пошкоджуючих факторів (гіпоксія, ішемія, стрес) відбувається активація/пошкодження ендотелію, поступово компенсаторні можливості виснажуються та виникає аномальна (спотворена) реакція на дію цих чинників. Це проявляється тривалою вазоконстрикцією, підвищеною аде-

зивністю та тромбоутворенням, пригніченням бар'єрної функції, посиленням проліферації клітин, що знаходить своє відображення в клінічних проявах — формуванні судинної гіпертензії і набряку, ремоделюванні судин. Виявлено, що при ХОЗЛ підвищена активованим ендотелієм продукція ЕТ-1 крім вазоконстрикції впливає на запалення шляхом модуляції взаємодії лейкоцитів з ендотелієм та активації моноцитів (рисунок).



Рівень ЕТ-1 у плазмі крові пацієнтів з ІХС на тлі ХОЗЛ у динаміці лікування:

1 — I групи; 2 — II групи; 3 — III групи.

Достовірність при порівнянні з показником: \* I і II груп ( $p < 0,001$ ); # до лікування ( $p < 0,05$ )

При застосуванні карведилолу значно зменшилися прояви дисфункції ендотелію. Стандартна терапія викликала тенденцію до зниження рівня ЕТ-1 у плазмі крові — він зменшився на 5%. При використанні карведилолу значно покращилась клінічна ситуація. У групі пацієнтів з ІХС, що приймали карведилол упродовж 14 днів, рівень ЕТ-1 у плазмі крові знизився на 22,7% ( $p < 0,002$ ). У хворих з поєднаною патологією в результаті лікування рівень пептиду зменшився на 13,2% ( $p < 0,002$ ). Лікування хворих карведилолом жодного разу не призвело до посилення бронхообструктивного синдрому, що зумовило б відміну препарату або зменшення дози [9].

Отже,  $\beta_{1,2}$ - $\beta_1$ -адреноблокатор карведилол суттєво впливає на рівень ЕТ-1 у плазмі крові, цим самим нормалізуючи ендотеліальну дисфункцію у хворих на ІХС з супутнім ХОЗЛ. Однак, слід зауважити, рівень ЕТ-1 у плазмі крові у пацієнтів III групи залишається дещо вищим, ніж у пацієнтів II групи, що підтверджує вираженість дисфункції ендотелію при поєднаній патології.

Позитивний вплив карведилолу на рівень пептиду можна обґрунтувати кількома

механізмами. Стимулюючий ефект адреналіну на утворення ЕТ-1 здійснюється через  $\alpha_1$ -адренорецептори, адже доведено, що вплив адреналіну зменшується при застосуванні селективного блокатора  $\alpha_1$ -адренорецепторів празозину і не усувається селективним блокатором  $\beta_2$ -адренорецепторів пропранололом [7]. Оскільки карведилол має властивість блокатора  $\alpha_1$ -адренорецепторів, відповідно, він спроможний знижувати рівень ЕТ-1, інактивуючи дію адреналіну. Крім того, маючи потужні антиоксидантні властивості, даний препарат чинить позитивний вплив на судинну стінку за рахунок зменшення кількості вільних радикалів, що призводить до зменшення проявів

оксидантного стресу та зниження синтезу вазоконстрикторних речовин.

Карведилол позитивно впливає також на функціональний стан кардіореспіраторної системи, покращуючи скоротливу здатність міокарда, поліпшує легеневу гемодинаміку, внаслідок чого збільшується альвеолярний газообмін і зменшуються прояви гіпоксії.

Карведилол покращує клінічну ситуацію у хворих на ІХС та при поєднанні з ХОЗЛ.

Таким чином,  $\beta_{1,2}$ - $\alpha_1$ -адреноблокатор карведилол позитивно впливає на прояви ендотеліальної дисфункції за рахунок вірогідного зниження рівня ендотеліну-1 у хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ.

### Список літератури

1. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия. Рос. кардиол. журн. 2007; 2: 76–79.
2. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и др. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. Тер. архив 2007; 3: 76–84.
3. Elesber A.A., Redfield M.M., Rihal C.S. et al. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans. Am. Heart J. 2007; 153, 6: 1081–1088.
4. Ватутин Н., Калинкина Н., Демидова А. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. Укр. кардиол. журн. 2006; 1: 101–106.
5. Grabczewska Z., Thews M., Giralczyk K. et al. Endothelial function in patients with chest pain and normal coronary angiograms. Kardiol. pol. 2007; 65, 10: 1199–1206.
6. Schmid F.X., Floerchinger B., Vudattu N.K. et al. Direct evidence of endothelial injury during cardiopulmonary bypass by demonstration of circulating endothelial cells. Perfusion 2006; 21, 3: 133–140.
7. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний. Клини. медицина 2006; 5: 31–34.
8. Moro L., Pedone C., Scarlatta S. et al. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Angiology 2008; Apr. 2 [Epub ahead of print].
9. Пат. 31095 Україна МПК А61 Р 9//00. Спосіб диференційованого лікування хворих на ішемічну хворобу серця з порушенням легеневої вентиляції. О.С. Полянська, Т.М. Амеліна; Заявл. 27.11.07; опубл. 25.03.08, бюл. 6.

### ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА НА УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОПРОВОДИТЕЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

*Т.Н. Амелина*

Исследовано влияние  $\beta$ -адреноблокатора карведилола на функциональное состояние эндотелия у больных с ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным заболеванием легких. Установлено, что при применении препарата нормализуются проявления эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелин-1, карведилол.

### INFLUENCE OF CARVEDILOL ON ENDOTELIN-1 LEVEL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*Т.М. Амелина*

The influence of the beta-adrenoblocker carvedilol on the functional state of endothelin-1 was explored at patients with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. It was established, that the endothelin dysfunction displays normalize by use of drug.

**Key words:** ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, endothelin-1, carvedilol.

Поступила 09.06.08

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ НИЗКОДОЗОВОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И ИНДАПАМИДА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

*В.П. Денисенко*

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

Приведены результаты применения фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида (нолипрела) у больных сахарным диабетом с проявлениями диабетической нефропатии и артериальной гипертензией. Показано положительное влияние лечения на гемодинамику, а также кардио- и ренопротективный эффекты препарата «Нолипрел». Доказано, что «Нолипрел» является высокоэффективным гипотензивным препаратом, который при длительном применении дает возможность существенно улучшить клиническое течение диабетической нефропатии и способствует замедлению темпов ее прогрессирования.

**Ключевые слова:** гемодинамика, гипертензия, диабетическая нефропатия, нолипрел, протеинурия, сахарный диабет.

Большинство больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (60–80 %) страдают артериальной гипертензией (АГ). Сочетание СД и АГ во много раз повышает риск развития сосудистых нарушений и предопределяет высокую частоту ранней инвалидизации и смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Воздействие постоянной гипергликемии, патофизиологическими механизмами которой являются прямая глюкозотоксичность, неферментативное гликозилирование структурных белков и окислительный стресс [1–3], а также активация ренин-ангиотензиновой системы способствуют специфическому ремоделированию сердечно-сосудистой системы, заключающемуся в развитии миокардиального фиброза, повышении жесткости миокарда и формировании его диастолической дисфункции [4].

Наряду с сердцем при СД и АГ поражаются почки. По данным исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), нарушение функции почек встречалось на 45 % чаще у пациентов с СД, чем у больных без него [5]. В основе прогрессирования почечной патологии у пациентов с СД и АГ лежит сочетанное воздействие ряда патологических факторов. Так, инициированное гипергликемией гликозилирование структурных белков базальной мембраны клубочков и мезангия приводит к нарушению их конфигурации и потере зарядо- и размероселек-

тивности, а системная АГ является мощным фактором прогрессирования гломеруло-склероза [6].

Контроль АД у больных с поражением органов-мишеней, в частности со значимой гипертрофией левого желудочка и наличием микроальбуминурии (МАУ), может быть достаточно трудным и предполагает использование комбинированной терапии. В целях оптимизации терапии в последних рекомендациях по лечению АГ (JNC-7 [7] и ESH/ESC [8]) введен принцип стартового лечения комбинацией двух антигипертензивных препаратов вместо ступенчатого повышения доз и комбинаций лекарственных средств. Необходимость такого нововведения основана на доказанных преимуществах комбинированной низкодозовой терапии. Следуя рекомендациям JNC-7 (2003), у лиц с СД или патологией почек комбинированное лечение необходимо начинать при АД, превышающем 150/90 мм рт. ст. По данным исследований UKPDS (1998), HOT (1998), PARADE (1999), AASK (2000), комбинированное лечение повышает частоту случаев нормализации АД до 90 %.

Кроме того, низкодозовые комбинации антигипертензивных препаратов уменьшают возможность дозозависимых побочных эффектов каждого лекарственного средства. Преимущество комбинированной антигипертензивной терапии состоит и в том, что вероятность нормализации АД выше

при воздействии на большее количество патофизиологических механизмов формирования АГ.

В настоящее время на рынке фармпрепаратов имеются фиксированные низкодозовые комбинации антигипертензивных средств. В качестве примера можно привести одну из самых популярных в Европе фиксированных низкодозовых комбинаций антигипертензивных препаратов «Нолипрел» («Сервье», Франция). Нолипрел — комбинация ингибитора АПФ периндоприла в дозе 2 мг и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 0,625 мг. Эти дозы составляют соответственно 1/2 и 1/4 терапевтических доз данных препаратов, применяемых при монотерапии [9].

Целью исследования явилась оценка состояния морфофункциональных параметров миокарда и функции почек у пациентов с умеренной АГ на фоне СД 2-го типа в динамике лечения нолипрелом.

**Материал и методы.** У 42 больных СД с лабильным течением АГ и диабетической нефропатией (ДН) II–V стадий по классификации С.Е. Mogensen et al. [10] без проявлений сердечно-сосудистых осложнений и почечной недостаточности проведена медикаментозная терапия комбинированным препаратом «Нолипрел» в монотерапии. Средний возраст больных составил (41,4±6,5) лет, продолжительность заболевания СД — (6,4±3,6) лет. Контрольные показатели изучали до назначения терапии, после достижения целевого уровня АД (через 3 недели) и через 1 год постоянного лечения.

Больным СД 2-го типа с начальной и умеренной АГ и ДН II–III стадий нолипрел назначали в дозе 1 таблетка (периндоприла 2 мг и индапамида 0,625 мг) одновременно. При эффективности терапии: снижение АД до целевого уровня (<130/85 мм рт. ст.) в течение 3 недель от начала лечения — лечение нолипрелом продолжали на протяжении года (37 больных).

Морфофункциональное состояние миокарда изучали с помощью количественной эхокардиографии. Оценивали следующие параметры, рассчитанные по L. Teicholz et al. (1972): конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО) левого желудочка (ЛЖ); индекс массы миокарда (ИММ); фракцию выброса (ФВ); конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры левого предсердия (ЛП); индекс жесткости миокарда ЛЖ (ИЖМ); давление наполнения ЛЖ (ДНЛЖ). Для

оценки диастолической функции ЛЖ изучали трансмитральный кровоток методом импульсной доплер-эхокардиографии по стандартной методике. Определяли следующие показатели: соотношение  $V_e/V_a$  ( $V_e$  — максимальная скорость потока периода раннего наполнения,  $V_a$  — соответственно позднего наполнения); площади потоков в фазы раннего и позднего наполнения ( $I_e$ ,  $I_a$  соответственно); время замедления периода раннего наполнения ( $T_{замедл.}$ ); время изоволюметрического расслабления (IVRT); конечно-диастолическое давление ЛЖ (КДД).

Для оценки состояния почек определяли величину МАУ и суточной протеинурии, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину. Критериями исключения из исследования были АД > 180/110 мм рт. ст., возраст моложе 18 и старше 60 лет, беременность, наличие тяжелой печеночной, почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности II–IV ст., злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний, злоупотребление алкоголем, невозможность длительного наблюдения за больным.

Статистический анализ проведен с использованием компьютерных пакетов программ Microsoft Excel. Достоверной считалась вероятная погрешность менее 5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** У 42 пролеченных больных с начальной и умеренной АГ и ДН II–III стадий монотерапия нолипрелом на протяжении 3 недель привела к достоверному уменьшению систолического и диастолического АД в среднем на 22,4 % относительно исходного уровня: с (152,8±12,6/112,6±10,2) до (126,4±10,5/81,2±4,4) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Терапия препаратом на частоту сердечных сокращений (ЧСС) влияния не оказала (табл. 1).

По результатам нашего исследования у больных с мягкой АГ частота достижения целевого АД через 1 год лечения нолипрелом составила 76 %, хороший гипотензивный ответ достигался в 88 % случаев. Следует отметить, что более чем у половины больных (54 %) целевое АД было достигнуто через 3 недели терапии.

Определен существенный кардиопротекторный эффект терапии нолипрелом в течение годовичного наблюдения за больными (табл. 2). Согласно полученным данным нолипрел способен вызывать регрессию гипертрофии ЛЖ, о чем свидетельствует достоверное снижение ИММ и толщины стенок

Таблица 1. Параметры системной гемодинамики у больных СД с АГ в динамике лечения нолипрелом ( $M \pm t$ )

Показатель	До лечения (n=42)	В динамике терапии	
		3-недельной (n=20)	в течение года (n=37)
САД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	152,8±12,6	126,4±10,5*	128,2±9,8*
ДАД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	112,6±10,2	81,2±4,4*	84,2±5,1*
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	81,3±8,8	80,1±5,6	78,8±7,2

\*  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении с показателем до лечения.

Таблица 2. Параметры внутрисердечной гемодинамики у больных СД с АГ в динамике лечения нолипрелом ( $M \pm t$ )

Показатель	До лечения (n=44)	В динамике терапии	
		3-недельной (n=24)	в течение года (n=37)
КДО, мл	143,600±3,310	142,342±2,089	141,328±3,335
КСО, мл	73,981±5,626	72,256±4,245	72,124±4,154
МЖП, см	1,14±0,01	1,09±0,02	1,04±0,02
ЗСЛЖ, см	1,13±0,05	1,19±0,04	1,10±0,03
ИММ, у. е.	157,5±35,5	142,2±32,2	124,6±18,8*
КДД, мм рт. ст.	11,831±0,619	10,734±0,534	10,348±0,633
ФВ, %	48,481±2,529	48,598±3,347	51,147±4,257
ИЖМ, у. е.	8,4±0,2	8,3±0,3	8,4±0,3
КСР ЛП, см	4,100±0,024	4,001±0,036	4,003±0,121
КДР ЛП, см	3,401±0,036	3,535±0,055	3,434±0,054
ДНЛЖ, мм рт. ст.	17,954±0,348	16,666±0,534	15,247±0,321*
ПЖ, см	2,656±0,113	2,632±0,118	2,556±0,154
Ve/Va, у. е.	0,919±0,059	1,123±0,036*	1,193±0,052*
T <sub>замедл.</sub> , мс	0,205±0,007	0,175±0,008*	0,171±0,007*
IVRT, мс	0,109±0,005	0,093±0,004	0,092±0,006

\*  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении с исходными данными.

левого желудочка. ИЖМ у данной категории больных не изменялся, что свидетельствует о независимом существовании данного изменения миокарда от активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, исходя из параметров трансмитрального кровотока, у большинства пациентов (48 %) отмечается нормализация диастолической функции миокарда. Так, у обследованных больных достоверно увеличивается соотношение  $Ve/Va(M)$ : (1,193±0,052) у. е. при исходных значениях (0,919±0,059) у. е.; существенно уменьшается длительность времени замедления раннедиастолического потока: (0,175±0,008) мс при исходных значениях (0,205±0,007) мс и периода изоволемиического расслабления: (0,093±0,004) мс при исходных значениях (0,109±0,005) мс. Кроме того, отмечается значимое снижение конечно-

диастолического давления ЛЖ на 9–10 % и давления наполнения ЛЖ на 14–15 %.

МАУ и протеинурия являются независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и СД. Известно, что МАУ в условиях адекватной антигипертензивной терапии может носить полностью обратимый характер, протеинурия, как правило, — частично обратимый. У 82 % обследованных больных с МАУ через год приема нолипрела МАУ не определялась. У больных с исходной протеинурией спустя год лечения нолипрелом отмечено снижение уровня суточной протеинурии с (364,8±15,6) до (124,2±8,8) мг/сут ( $p < 0,05$ ), табл. 3. Кроме того, у обследованных больных отмечена тенденция к нормализации клубочковой фильтрации и, в результате, увеличение почечного кровотока.

Таблица 3. Динамика функционального состояния почек в динамике лечения препаратом «Нолипрел» ( $M \pm m$ )

Показатель	До лечения (n=42)	В динамике терапии	
		3-недельной (n=36)	в течение года (n=37)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	197,8±17,6	148,7±12,6*	129,4±13,4*
МАУ, мг/сут (n=30)	120,8±26,8	68,6±26,4*	25,2±9,4*
Протеинурия, мг/сут (n=12)	364,8±15,6	136,4±10,5*	124,2±8,8*

\*  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении с показателем до лечения.

Таким образом, определен ренопротективный эффект нолипрела, который был обусловлен преимущественно подавлением активности ангиотензина II, регулирующего показатели гемодинамики в почечных клубочках. Уменьшение сосудосуживающего действия ангиотензина II на эфферентные артериолы почечных клубочков сопровождается снижением внутриклубочкового давления, которое является одним из основных факторов дальнейшего прогрессирования ДН.

Особенно следует отметить, что на фоне длительного приема нолипрела у обследованных больных сохранялся стабильный уровень гликемии, ни в одном случае не было зафиксировано отрицательного влияния препарата на липидный спектр.

#### Выводы

1. Нолипрел у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа при длительном приеме оказывает достаточное гипотензивное действие.

2. Препарат в монотерапии у больных с артериальной гипертензией и сахарным

диабетом, осложненным развитием диабетической нефропатии II–III стадий, оказывает достаточный нефропротекторный эффект в течение длительного периода наблюдения, заключающийся в уменьшении протеинурии и улучшении перфузии почечной ткани.

3. В результате 12-месячной терапии периндоприлом и индапамидом достигнут существенный кардиопротекторный эффект, заключающийся в снижении индекса массы миокарда и уменьшении проявлений диастолической дисфункции миокарда.

Таким образом, нолипрел при длительном лечении обеспечивает адекватный контроль артериального давления в течение суток, оказывает органопротективное действие на основные органы-мишени, а значит, соответствует всем требованиям, предъявляемым сегодня к гипотензивным препаратам при лечении пациентов с начальными стадиями диабетической нефропатии. Все сказанное дает основания рекомендовать «Нолипрел» в качестве препарата выбора при лечении лабильной (мягкой) артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа.

#### Список литературы

1. Baynes J.W., Thorpe S.R. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Curr. Opin. Endocrinol.* 1997; 3: 277–284.
2. Lyons T.J., Jenkins A.J. Glycation, oxidation and lipoxidation in the development of the complications of diabetes: a carbonyl stress hypothesis. *Diab. Rev.* 1997; 5: 365–391.
3. Ways D.K., King G. Glucotoxicity: a role for protein kinase C activation. *Diabetes. Current Perspectives*; Ed. by D.J. Betteridge. London: Martin Dunitz, 2000: 53–66.
4. Денисенко В.П. Гемодинаміка у хворих на діабетичну нефропатію. *Укр. тер. журн.* 2005; 3: 58–61.
5. Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B. Effects of individual risk factors on the incidens of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1149–1159.
6. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Органопротективные возможности низкодозовой комбинированной терапии артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология* 2004; 44, 9: 45–50.
7. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1063.

9. *Передерий В.Г., Безюк Н.Н.* Фиксированная низкодозовая комбинированная терапия — новая и эффективная стратегия в лечении артериальной гипертензии. *Серце і судини* 2004; 4 (8): 4–9.
10. *Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittingus E.* The stages in diabetic renal disease. With emphasis on stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32, 2: 64–78.

#### **ВИКОРИСТАННЯ ФІКСОВАНОЇ НИЗЬКОДОЗОВОЇ КОМБІНАЦІЇ ПЕРИНДОПРИЛУ Й ІНДАПАМІДУ В ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ**

***В.П. Денисенко***

Наведено результати використання фіксованої низкодозової комбінації периндоприлу та індапаміду (ноліпрелу) у хворих на цукровий діабет з проявами діабетичної нефропатії та з артеріальною гіпертензією. Показано позитивний вплив лікування на гемодинаміку, а також кардіо- та ренопротективний ефекти препарату «Ноліпрел». Доведено, що «Ноліпрел» є високоефективним гіпотензивним засобом, який при довгостроковому використанні дає змогу значно покращити клінічний перебіг діабетичної нефропатії та сприяє уповільненню темпу її прогресування.

**Ключові слова:** гемодинаміка, гіпертензія, діабетична нефропатія, ноліпрел, протеїнурія, цукровий діабет.

#### **USE OF PERINDOPRIL AND INDAPAMID FIXED LOW-DOSAGE COMBINATION IN TREATMENT OF AN ARTERIAL HYPERTENSION AT THE PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

***V.P. Denisenko***

The results of application fixed low-dosage perindopril and indapamide (Noliprel) combination at the patients by diabetes mellitus with exhibitings of a diabetic nephropathy and arterial hypertension are given. The positive influence of treatment on a hemodynamics, cardio- and nephroprotecting effects of a drug Noliprel is shown. It was proved, that Noliprel is highperformance hypotensive drug, which at long application enables essentially to improve clinical flow of a diabetic nephropathy and promotes retardation of rates progress.

**Key words:** hemodynamics, hypertension, diabetic nephropathy, noliprel, proteinuria, diabetes mellitus.

*Поступила 11.03.08*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗВИТИЮ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

*М.П. Кириченко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Представлены данные о современных тенденциях развития реабилитации. Показаны этапы становления реабилитации и специфика ее развития в Украине. Отмечается необходимость подготовки врачей-реабилитологов с учетом современных тенденций развития медицины.

**Ключевые слова:** *реабилитация, система подготовки специалистов, этапы реабилитации.*

Согласно общепринятому определению, медицинская реабилитация — это комплексная поэтапная система лечебно-профилактических мероприятий, направленных на восстановление функционального состояния организма больного до наиболее оптимального уровня работоспособности с помощью последовательного применения методов фармакологического, хирургического и психофизиологического воздействия на функционально и патологически измененные органы и системы целостного организма [1].

Кроме медицинских мероприятий реабилитация включает в себя комплекс педагогических, профессиональных и юридических мер, которые помогают восстановлению (или компенсации) нарушенных функций организма и трудоспособности как больных, так и инвалидов.

Термин реабилитация в медицине был впервые официально применен по отношению к больным фтизиатрического профиля на конгрессе в Вашингтоне в 1946 году. Следует отметить, что несмотря на широкое использование термина реабилитация в медицине до сих пор нет единой точки зрения на цели реабилитации и ее задачи. В одних странах под реабилитацией понимают восстановление только здоровья, в других — восстановление трудоспособности, в третьих — оказание материальной помощи пострадавшим и инвалидам. В странах с развитой государственной системой здравоохранения реабилитация как отрасли медицины уделяется большое внимание [1, 2].

История реабилитации берет свое начало с Первой мировой войны, когда в Великобритании начали создаваться ортопеди-

ческие госпитали для лечения инвалидов войны. Этот опыт в последующем был использован в Харьковском медико-техническом институте, в Петербургском ортопедическом госпитале и в других городах. В последующем, особенно после Второй мировой войны, реабилитация стала развиваться особенно бурно — были созданы различные реабилитационные службы и центры. В это же время она выделилась в отдельную отрасль медицины.

Организационные мероприятия международного масштаба начали проводиться с 1958 года, когда состоялось заседание экспертов ВОЗ по медицинской реабилитации. В 1960 году было создано и уже организационно оформлено Международное общество по реабилитации инвалидов. В настоящее время каждые три года проводятся международные конгрессы, на которых рассматриваются наиболее важные проблемы реабилитации.

Согласно современным тенденциям развития медицинской науки и практики основной целью реабилитации является оздоровление больного и оказание ему помощи в восстановлении профессиональных навыков с учетом особенностей заболевания или перенесенных травматических повреждений [1–5]. Основные задачи реабилитации заключаются в том, чтобы обеспечить возвращение больного или инвалида к жизни в обществе, создать при этом необходимые предпосылки для вовлечения его в общественный трудовой процесс. Данный факт является важным фактором, способствующим выздоровлению больного, и необходимым социальным условием полноценного существования человека.

*Компоненты реабилитации (ее важнейшие составные части).*

Как отмечалось, полноценная реабилитация достигается сочетанием применением медицинских, психологических, педагогических, социальных, трудовых, технических и правовых мероприятий, составляющих единый комплекс [2–4].

Медицинские мероприятия, т. е. собственно медицинская реабилитация, объединяют все лечебные меры, направленные на восстановление здоровья. Медицинские методы реабилитации начинают применять фактически сразу после выявления заболевания, стараясь использовать комплексный подход, способствующий развитию компенсаторных процессов и приспособительных реакций организма.

Психическая реабилитация способствует психологической подготовке больного к необходимой адаптации, реабилитации или переквалификации при неполном восстановлении профессиональных навыков.

Педагогические методы реабилитации в большинстве своем используются при работе с врожденными или приобретенными дефектами.

Трудовые мероприятия, т. е. профессиональная реабилитация, заключаются в подготовке больного или инвалида к трудовой деятельности. Они обычно проводятся параллельно с другими реабилитационными мероприятиями.

Техническая реабилитация предполагает использование достижений научно-технического прогресса в целях более быстрого восстановления нарушенных функций организма больного или инвалида для включения его в общественно-полезный труд. Особенно велика роль технической реабилитации при повреждениях опорно-двигательного аппарата.

Медицинская, профессиональная и техническая реабилитации обеспечивают социальную реабилитацию больного или инвалида и восстановление его моральных отношений в обществе. Правовые мероприятия реализуют гарантии для инвалидов и больных, закрепленные Конституцией страны.

Реабилитация предполагает использование единых методических и организационных подходов к решению таких вопросов, как установление степени нарушений функций органов и систем организма, определение трудового прогноза, разработка плана восстановительных мероприятий. В современных условиях в системе здравоохране-

ния Украины сформировалась широкая сеть различных центров и учреждений медицинской реабилитации, которая состоит из многопрофильных центров, больниц, диспансеров, санаториев и поликлиник. Однако, к сожалению, отсутствует необходимая нормативная база, определяющая статус этих учреждений, что ставит их функционирование под угрозу [5]. Все это приводит к постепенному разрушению сложившейся системы медицинской реабилитации.

Как отмечается в [6], из-за отсутствия государственной программы и размытости современных определений, целей и задач медицинской реабилитации ряд ее ведомств и учреждений постепенно переходят под контроль и координацию самых различных социальных структур. Неудивительно, что в этих условиях значимость медицинской реабилитации снижается, она становится придатком реабилитации социальной, ее конкретные задачи размыты.

В связи с этим представляется целесообразным создание Службы медицинской реабилитации [1, 5], которая руководила бы подготовкой и специализацией врачей-реабилитологов, обеспечивая ее нормативно-правовое функционирование, а также способствовала бы созданию и расширению материально-технической базы реабилитационных центров.

Важным является также решение вопросов подготовки врачей-реабилитологов и специализации врачей по реабилитации [1, 3, 5]. Это, по-видимому, должны быть врачи с общеклиническим уровнем подготовки и рабочим стажем 5 лет и более. Необходимо, чтобы врач ранее изучал ЛФК, физиотерапию и проходил специализацию по кардиологии, неврологии, хирургии и т. п. Врач-реабилитолог должен иметь сертификат специалиста [5] и проходить стажировку и специализацию по одному из реабилитационных направлений на кафедрах медицинской реабилитации.

Реализация нынешней медико-социальной политики, формирование институтов семейной медицины в значительной степени предусматривает переориентацию общественного здравоохранения в службу здоровья общества, основанную на принципах реабилитации.

Медицинская реабилитация в нынешних условиях должна состоять из госпитального, амбулаторно-поликлинического, санаторно-курортного и бытового этапов реабилитации [7]. Каждый из них обеспечит

оптимизацию течения восстановительных процессов и позволит закрепить достигнутые результаты.

Актуальным вопросом является развитие медицинской реабилитации отдельных направлений медицины, таких как патология сердечно-сосудистой системы [4] и органов дыхания, заболеваний желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата. Все это требует усовершенствования и оснащения соответствующих учреждений физиотерапевтической и другой аппаратурой для лечения данной группы больных [5].

Таким образом, реабилитация больных и инвалидов является одним из наиболее важных направлений развития здравоохра-

нения в большинстве стран мира. В связи с этим в Украине остро назрела необходимость реформирования всей системы реабилитации, в том числе и медицинской, которая предусматривала бы, в первую очередь, создание законодательной и нормативной базы, необходимой для реформирования реабилитационных структур подготовки специалистов [6, 8]. Активное внедрение медицинской реабилитации экономически оправдано, так как за счет эффективных профилактических мероприятий существенно снижаются материальные затраты в здравоохранении. Комплексный подход при этом должен стать ведущей основой в организации подготовки специалистов-реабилитологов на базе врачебного образования.

### Список литературы

1. Золотарёва Т.А., Колесник Э.А. Подходы к организации системы медицинской реабилитации в различных странах. Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія 2000; 2: 45–48.
2. Лисенюк В.П., Самосюк З.К., Кожанова А.К. Сучасні стандарти та критерії у реабілітаційній медицині. Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія 2000; 2: 48–51.
3. Пискунов В.А. Концепция и методология развития оздоровительной (восстановительной) медицины. Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК 1999; 2: 39–41.
4. Волков В.С., Анталоци З. Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда. М., 1982. 156 с.
5. Сеченов Б.Н., Нестеров Н.И., Аносов И.А. и др. Об организации службы медицинской реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК 1998; 2: 44–47.
6. Бабов К.Д., Литвиненко А.Г., Дмитриев Г.Н. Итоги и перспективы функционирования реабилитационной медицины на Украине. Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія 2002; 1: 7–9.
7. Ильницький А.Н. О этапности в медреабилитации больных терапевтического профиля. Проблемы социальной медицины, здравоохранения и истории медицины 2002; 2: 36–38.
8. Сокрут В.М., Казаков В.М., Уманський В.Я. та ін. Перспективи розвитку медичної реабілітації на Україні. Архив клин. и эксперим. медицины 2003; 12, 1: 3–8.

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РОЗВИТКУ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

*М.П. Кириченко*

Наведено дані щодо сучасних тенденцій розвитку реабілітації. Показано етапи становлення реабілітації і специфіка її розвитку в Україні. Відмічено необхідність підготовки лікарів-реабілітологів з врахуванням сучасних тенденцій розвитку медицини.

**Ключові слова:** реабілітація, система підготовки спеціалістів, етапи реабілітації.

### THE MODERN APPROACHES TO MEDICAL REHABILITATION DEVELOPMENT

*M.P. Kirichenko*

The data about the modern tendency in development of rehabilitation were represented. The stages of formation of rehabilitation and its development features in Ukraine were shown. The necessity of special preparation of physicians-rehabilitologists with taking into consideration this modern tendency of medicine development was noted.

**Key words:** rehabilitation, system of preparation of specialists, stages of rehabilitation.

Поступила 12.06.08

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

### ВПЛИВ БІФІ-ФОРМУ НА СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА АКТИВНІСТЬ МЕТАЛОЗАЛЕЖНИХ ФЕРМЕНТІВ У ХВОРИХ НА ШИГЕЛЬОЗ

*В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко, В.М. Зовський*

*Харківський національний медичний університет*

У гострому періоді шигельозу виявлено зміни якісного та кількісного складу мікробіоценозу товстої кишки, які супроводжуються достовірним зниженням кількості біфідо- та лактобактерій та збільшенням кількості умовно-патогенних мікроорганізмів (ешерихій з гемолітичними властивостями, стафілококів і грибів роду *Candida*). Встановлено, що у сироватці крові хворих на шигельоз знижується вміст цинку й заліза та суттєво збільшується рівень міді. Виявлено, що в гострому періоді шигельозу спостерігається збільшення вмісту церулоплазміну й гаптоглобіну у хворих усіх груп. Вміст каталази й супероксиддисмутази також збільшувався при легкому і середньотяжкому перебігу та знижувався при тяжкому перебігу шигельозу. Встановлено зв'язок ( $p < 0,05$ ) між тяжкістю хвороби, вираженням дисбіотичних змін мікрофлори товстої кишки, вмістом мікроелементів і активністю металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на шигельоз. Встановлена висока клінічна ефективність, відновлювальний вплив на стан мікрофлори товстої кишки, вміст мікроелементів і активність металозалежних ферментів пробіотика біфі-форм при легкому перебігу шигельозу та в комбінації з ломадеєм і ентеросгелем при середньотяжкому перебігу хвороби.

**Ключові слова:** шигельоз, дисбіоз кишечника, мікроелементи, металозалежні ферменти, біфі-форм.

Кишкові інфекційні захворювання є актуальною проблемою інфекційної патології. Шигельоз займає серед хвороб цієї групи чільне місце [1, 2]. Частка його у структурі розшифрованих діарей коливається від 28 до 75 %. Епідеміологічна ситуація щодо захворюваності на шигельоз на території України залишається неблагополучною [2, 3].

Відомо, що шигельоз перебігає з дисбіотичними змінами мікрофлори кишечника різної вираженості [4, 5]. Доведено, що використання антибіотиків значно поглиблює дисбіоз кишечника, які супроводжують шигельоз, що відіграє важливу роль у патогенезі хвороби, сприяє формуванню тривалого бактеріоносійства, затяжного перебігу та хронічних форм [4, 6, 7].

Мікрофлора товстої кишки сприяє всмоктуванню мікроелементів у шлунково-кишковому тракту (ШКТ). Саме тому дисбіози, які супроводжують шигельоз, можуть вплива-

ти на всмоктування та виведення мікроелементів [6]. У результаті цього у хворих на шигельоз виникає дисбаланс мікроелементів [8] і, як наслідок, металозалежних ферментів у сироватці крові. Обмаль літературних даних, недостатня вивченість вмісту мікроелементів та активності металозалежних ферментів при шигельозі й величезна їх роль у біохімічних процесах обґрунтовують доцільність всебічного вивчення перерахованих показників у хворих на шигельоз і виявлення їх зацікавленості у патогенезі даного захворювання.

Таким чином, традиційна терапія шигельозу здебільшого недостатньо ефективна [3, 9–12]. Важливе значення має розробка й впровадження в клінічну практику фармакологічних препаратів, які не мають негативного впливу на мікрофлору товстої кишки або сприяють її відновленню. Саме тому мета роботи — оптимізація терапії ши-

гельозу за допомогою вивчення її впливу на клінічний перебіг, стан мікрофлори товстої кишки, вміст мікроелементів і активність металозалежних ферментів у крові хворих.

**Об'єкт і методи.** Протягом 2003–2006 рр. на кафедрі інфекційних хвороб Харківського державного медичного університету (ХДМУ), розташованій на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, проведено клінічні і лабораторні дослідження 230 хворих на шигельоз: 106 (46,09 %) чоловіків, 124 (53,91 %) жінок — віком від 17 до 62 років.

Дослідження стану мікрофлори товстої кишки у хворих на шигельоз та практично здорових осіб здійснювали на базі Харківського науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова. Вміст мікроелементів і активність металозалежних ферментів вивчали спільно з співробітниками Центральної науково-дослідної лабораторії ХДМУ спектрофотометричним методом. Дослідження проводились у контрольній групі та в групах хворих із легким, середнім і тяжким перебігом хвороби.

В залежності від проведеної терапії хворі із легким перебігом хвороби були розподілені на дві групи. Пацієнти 1-ї групи отримували патогенетичну терапію, а пацієнти 2-ї групи — додатково пробіотик біфі-форм по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів [13].

Хворі із середньотяжким перебігом хвороби також були розподілені на дві групи. У 1-шу групу ввійшли 32 особи, які приймали ломадей по 400 мг 1 раз на добу протягом 3 днів та ентеросгель по 15 мг 3 рази на добу протягом 5 днів; у 2-гу групу — 32 хворих, які отримували ломадей по 400 мг 1 раз на добу протягом 3 днів, ентеросгель по 15 мг 3 рази на добу протягом 5 днів, а крім того, пробіотик біфі-форм по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів [14].

Слід зазначити, що хворі з гастроентеритною формою шигельозу при середньотяжкому його перебігу не потребують антибіотикотерапії, тому їх виключали з дослідження. У зв'язку з незначною кількістю спостережень хворих з тяжким перебігом хвороби цю групу пацієнтів також не брали до уваги при оцінці ефективності проведеної терапії.

Усі групи були зіставлені за статтю, віком, тяжкістю та клінічною формою захворювання. Ефективність лікування визначали за такими критеріями: динаміка клінічних показників, стан мікрофлори товстої кишки, вміст мікроелементів і активність

металозалежних ферментів у сироватці крові в гострому періоді та на 10-й день терапії.

Базисна терапія хворих на шигельоз включала в себе таке: режим, дієтичне харчування протягом усього періоду перебування хворих у стаціонарі, у необхідному обсязі стандартизовану пероральну та інфузійну терапію, полівітамінні та ферментні препарати («Фестал», «Панзинорм»).

Результати досліджень оброблені методом варіаційної та кореляційної статистики. Достовірність значущості розходжень встановлювали за допомогою критерію Стьюдента. Математичну обробку одержаних результатів здійснено за допомогою програмних пакетів у електронних таблицях Microsoft Excel 2003 для Windows XP Pro за допомогою пакета статистичного аналізу.

**Результати та їх обговорення.** Етіологічна структура шигельозу представлена таким чином: *S. flexneri* викликав захворювання в 111 (48,26 %) хворих, *S. sonnei* — у 119 (51,74 %). У 128 (55,65 %) пацієнтів спостерігали шигельоз середнього ступеня тяжкості, у 90 (39,13 %) — легкий, у 12 (5,22 %) — тяжкий. Серед клінічних форм переважала ентероколітна (37,39 %) та гастроентероколітна (35,65 %).

Клінічна картина шигельозу характеризувалася двома основними синдромами: загальної інтоксикації (гарячка, загальне нездужання, слабкість, головний біль) та ураження травної системи, частіше дистального відділу товстої кишки (домішки крові та слизу у випорожненнях, спазм і болочість сигмоподібної кишки).

При вивченні клінічної картини в залежності від виду збудника виявлено, що при хворобі, зумовленій *S. flexneri*, переважає середньотяжкий та тяжкий перебіг, а також ентероколітна форма захворювання. У той же час шигельоз Зонне характеризувався легшим перебігом і домінуванням гастроентеритної та гастроентероколітної форм хвороби.

При аналізі результатів вивчення антибіотикочутливості шигел, виділених від хворих, виявлена висока чутливість їх до фторхінолонів (норфлоксацину, ломефлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину) та цефалоспоринів (цефалексину, цефотаксиму, цефтріаксону, цефтазидиму), тому перераховані препарати рекомендовані нами для емпіричної етіотропної терапії шигельозу в Харківському регіоні.

*Аналіз складу мікробіоценозу товстої кишки у хворих на шигельоз.* Вивчення мік-

рофлори кишечника в гострому періоді шигельозу виявило в усіх хворих порушення якісного та кількісного складу як анаеробних, так і аеробних представників. Зміни анаеробної флори характеризувалися зниженням вмісту біфідо- та лактобактерій відносно показників здорових осіб. Кількість *Bifidumbacterium* spp. у хворих на шигельоз була достовірно нижчою ( $p < 0,01$ ), ніж у здорових осіб, —  $(7,59 \pm 0,10)$  і  $(9,72 \pm 0,24)$  lgКУО/г відповідно. Вміст лактобактерій у хворих на шигельоз дорівнював  $(6,26 \pm 0,12)$  lgКУО/г проти  $(7,89 \pm 0,14)$  lgКУО/г в осіб контрольної групи ( $p < 0,01$ ). У хворих на шигельоз відмічалися якісні й кількісні зміни у популяції ешерихій, які характеризувалися зменшенням кількості *E. coli* Lac+ до  $(6,29 \pm 0,14)$  lgКУО/г та зростанням частки *E. coli* Lac± до  $(5,48 \pm 0,14)$  lgКУО/г і *E. coli* Lac- до  $(5,72 \pm 0,12)$  lgКУО/г. Гострий період захворювання характеризувався появою та збільшенням кількості гемолітичних ешерихій до  $(4,72 \pm 0,12)$  lgКУО/г.

Видовий пейзаж умовно-патогенної мікрофлори у хворих на шигельоз відрізнявся від такого у здорових осіб. Частіше за все були виявлені гриби роду *Candida* — у 37,8 % хворих, *S. aureus* був виявлений у 26,4 % хворих.

Нами вивчено взаємозв'язок між ступенем тяжкості хвороби та виразністю мікроекологічних порушень товстої кишки. Виявлено, що у хворих із середнім і тяжким перебігом захворювання спостерігалися виражені зміни мікробіоценозу кишечника. Так, найбільш суттєве зменшення вмісту біфідо- та лактобактерій виявлено при тяжкому перебігу захворювання —  $(5,68 \pm 0,22)$  та  $(5,82 \pm 0,18)$  lgКУО/г відповідно. У хворих на шигельоз середнього та тяжкого ступеня з'являвся *S. aureus* —  $(3,48 \pm 0,18)$  та  $(4,87 \pm 0,26)$  lgКУО/г відповідно. У хворих із шигельозом тяжкого ступеня спостерігалось збільшення концентрації обсіменіння грибами фекалій до  $(5,21 \pm 0,40)$  lgКУО/г відносно показника у осіб контрольної групи —  $(2,24 \pm 0,12)$  lgКУО/г ( $p < 0,01$ ). Слід зазначи-

ти, що при середньотяжкому й тяжкому перебігу хвороби спостерігається збільшення кількості умовно-патогенних бактерій родини *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*),  $p < 0,01$ . *Klebsiella* та *Enterobacter* виділялися в 14,3 та 17,2 % відповідно. Ще рідше виявляли *Citrobacter* та *Proteus*.

Оцінка вмісту мікроелементів і активності металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на шигельоз. Численними клінічними дослідженнями доведено, що мікроелементи суттєво впливають на життєдіяльність людини та жоден фізіологічний процес не відбувається без їх участі. У гострому періоді шигельозу відмічається зменшення загального рівня цинку та заліза до  $(24,10 \pm 0,33)$  та  $(11,42 \pm 0,18)$  мкмоль/л відповідно у порівнянні з показниками осіб контрольної групи —  $(26,78 \pm 0,25)$  та  $(18,77 \pm 0,47)$  мкмоль/л відповідно ( $p < 0,01$ ). У хворих із легким ступенем тяжкості хвороби рівень цинку та заліза в сироватці крові дорівнював  $(24,89 \pm 0,32)$  та  $(12,23 \pm 0,24)$  мкмоль/л, у хворих із середнім ступенем —  $(24,22 \pm 0,52)$  та  $(11,68 \pm 0,44)$  мкмоль/л, а у хворих з тяжким перебігом —  $(22,20 \pm 0,43)$  та  $(9,87 \pm 0,36)$  мкмоль/л відповідно (табл. 1).

Загальний рівень міді в сироватці крові у хворих на шигельоз дорівнював  $(43,92 \pm 0,61)$  мкмоль/л, тобто був збільшений майже у 2,5 раза відносно показника у здорових осіб —  $(18,70 \pm 0,41)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). У хворих із легким перебігом хвороби рівень міді дорівнював  $(39,37 \pm 0,21)$  мкмоль/л, із середнім —  $(42,65 \pm 0,54)$  мкмоль/л, з тяжким —  $(51,23 \pm 0,32)$  мкмоль/л.

Таким чином, результати дослідження свідчать про зменшення вмісту цинку й заліза в сироватці крові хворих на шигельоз і суттєве збільшення вмісту міді. Порушення вмісту мікроелементів поглиблюються в міру збільшення тяжкості захворювання.

Необхідно підкреслити, що ферментативна активність металоферментів залежить від вмісту мікроелементів у органах і тканинах. У гострому періоді шигельозу легкого

Таблиця 1. Вміст мікроелементів у сироватці крові хворих на шигельоз, ( $M \pm t$ ) мкмоль/л

Мікроелемент	Контрольна група	Група хворих на шигельоз		
		легкий	середньотяжкий	тяжкий
Цинк	26,7	24,8*	24,0*	22,0*
Залізо	18,8	11,2*	9,6*	8,6*
Мідь	18,0	39,3*	42,6*	48,5*

\*  $p < 0,01$ ; достовірно при порівнянні з показником контрольної групи.

ступеня активність каталази, залізовмісного ферменту, який каталізує реакцію розкладання перекису водню на воду та молекулярний кисень і забезпечує ефективний захист клітинних структур від дії перекису водню, дорівнювала ( $5,19 \pm 0,16$ ) мкат/л, що перевищувало показник здорових осіб — ( $4,47 \pm 0,22$ ) мкат/л. У хворих на шигельоз середнього ступеня вміст каталази становив ( $4,96 \pm 0,22$ ) мкат/л, а у хворих з тяжким перебігом шигельозу — ( $2,14 \pm 0,38$ ) мкат/л.

Рівень СОД, роль якої полягає в усуненні негативної дії супероксидного радикала, змінювався аналогічно рівню каталази. Так, у хворих з легким ступенем хвороби рівень цього ферменту збільшувався до ( $27,70 \pm 0,12$ ) мкг/мл проти показників контрольної групи ( $21,53 \pm 0,64$ ) мкг/мл, у хворих із середнім ступенем — до ( $25,22 \pm 0,36$ ) мкг/мл, у хворих з тяжким перебігом — до ( $15,22 \pm 0,24$ ) мкг/мл ( $p < 0,01$ ), табл. 2.

Таблиця 2. Активність металозалежних ферментів у сироватці крові хворих на шигельоз ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група	Група хворих на шигельоз		
		легкий	середньотяжкий	тяжкий
СОД, мкг/мл	21,0	27,7*	25,5*	15,2*
Каталаза, мкат/л	4,5	5,9*	5,4	2,1*
Церулоплазмін, ммоль/л	2,89	3,3	4,0*	4,2*
Гаптоглобін, г/л	0,3	1,3*	2,6*	3,4*

\*  $p < 0,01$ ; достовірно при порівнянні з показником контрольної групи.

Таким чином, у гострому періоді шигельозу спостерігається збільшення активності СОД і каталази у хворих із легким і середнім ступенем хвороби, що свідчить про активацію антиоксидантної системи організму та зменшення рівня даних ферментів при шигельозі тяжкого ступеня, що зумовлено виснаженням антиоксидантного захисту.

У гострому періоді шигельозу відмічається збільшення загального рівня церулоплазміну до ( $3,76 \pm 0,14$ ) ммоль/л у порівнянні з нормою, яка становила ( $2,89 \pm 0,17$ ) ммоль/л ( $p < 0,01$ ). При шигельозі легкого ступеня вміст церулоплазміну дорівнював ( $3,48 \pm 0,23$ ) ммоль/л, при середньотяжкому — ( $3,86 \pm 0,13$ ) ммоль/л, а при тяжкому — ( $4,28 \pm 0,32$ ) ммоль/л (табл. 2).

Завдяки тому, що церулоплазмін інгібує перекисне окиснення ліпідів, стимульоване іонами міді, ми можемо припустити, що у хворих на шигельоз збільшення активності церулоплазміну відбувається компенсаторно для зв'язування, транспорту та виведення надлишку цього елемента.

У гострому періоді шигельозу виявлено збільшення загальної кількості гаптоглобіну у сироватці крові до ( $2,48 \pm 0,12$ ) г/л відносно показників контрольної групи — ( $0,32 \pm 0,24$ ) г/л. При шигельозі легкого ступеня хвороби вміст гаптоглобіну становив ( $1,46 \pm 0,15$ ) г/л, середньотяжкого — ( $2,63 \pm 0,11$ ) г/л, тяжкого — ( $3,26 \pm 0,14$ ) г/л.

Виявлено сильну зворотню залежність між кількістю біфідобактерій у калі та вмістом міді в сироватці крові ( $r = -0,504$ ;  $p < 0,01$ ), помірну зворотню — між вмістом міді та активністю церулоплазміну ( $r = -0,269$ ;  $p < 0,05$ ), між кількістю біфідобактерій та активністю церулоплазміну ( $r = -0,342$ ;  $p < 0,05$ ), а також помірну пряму залежність між кількістю біфідобактерій та вмістом заліза ( $r = 0,340$ ;  $p < 0,05$ ), між вмістом заліза та активністю каталази ( $r = 0,234$ ;  $p < 0,05$ ), між кількістю біфідобактерій та активністю каталази ( $r = 0,285$ ;  $p < 0,05$ ); помірну пряму

залежність між кількістю біфідобактерій та вмістом цинку ( $r = 0,327$ ;  $p < 0,05$ ), між вмістом цинку та активністю СОД ( $r = 0,268$ ;  $p < 0,05$ ), між кількістю біфідобактерій та активністю СОД ( $r = 0,274$ ;  $p < 0,05$ ). Таким чином, у хворих на шигельоз існує взаємозв'язок між вираженням дисбіотичних змін мікрофлори товстої кишки, вмістом мікроелементів і активністю металозалежних ферментів у сироватці крові.

Аналіз ефективності терапії хворих на шигельоз легкого ступеня. У хворих, котрі отримували загальноприйнятту патогенетичну терапію, синдром інтоксикації мав триваліший перебіг, ніж у хворих, які додатково приймали біфі-форм. Загальна слабкість тривала довше у хворих 1-ї групи, ніж у хворих 2-ї групи, — ( $5,9 \pm 0,3$ ) і ( $4,5 \pm 0,2$ ) доби відповідно ( $p < 0,05$ ). Також у хворих 1-ї групи довше, ніж у хворих 2-ї групи, зберігалася гарячка — ( $3,4 \pm 0,3$ ) і ( $2,1 \pm 0,2$ ) доби відповідно ( $p < 0,05$ ). Тривалість діареї у хворих 1-ї групи дорівнювала ( $4,9 \pm 0,3$ ) доби, у хворих 2-ї групи — ( $3,8 \pm$

0,2) доби ( $p < 0,05$ ). Суттєва різниця виявлялася при порівнянні у хворих 1-ї і 2-ї групи тривалості болю в животі — ( $4,4 \pm 0,2$ ) і ( $3,2 \pm 0,4$ ) доби та спазму товстої кишки — ( $3,8 \pm 0,3$ ) і ( $2,2 \pm 0,1$ ) доби відповідно ( $p < 0,05$ ). Тенезми спостерігались у хворих 1-ї групи протягом ( $3,0 \pm 0,2$ ) доби, а у хворих 2-ї групи протягом ( $2,3 \pm 0,4$ ) доби.

Виявлено, що вживання біфі-форму сприяло відновленню мікробіоценозу кишечника. Так, рівень біфідофлори на 10-й день лікування у хворих 2-ї групи становив ( $9,28 \pm 0,15$ ) lgКУО/г проти ( $7,62 \pm 0,16$ ) lgКУО/г у хворих 1-ї групи (табл. 3).

Таблиця 3. Мікрофлора товстої кишки у хворих на шигельоз легкого та середньотяжкого ступеня хвороби після терапії ( $M \pm m$ )

Рід і вид мікроорганізмів	Контрольна група (n=35)	Група хворих на шигельоз			
		легкий		середньотяжкий	
		1-ша	2-га	1-ша	2-га
Bifidumbacterium spp.	$9,72 \pm 0,24$	$7,62 \pm 0,16^*$	$9,28 \pm 0,15^\#$	$7,28 \pm 0,37^*$	$8,23 \pm 0,14^{*\#}$
Lactobacterium spp.	$7,89 \pm 0,14$	$6,34 \pm 0,22^*$	$7,72 \pm 0,14^\#$	$5,32 \pm 0,24^*$	$6,92 \pm 0,21^{*\#}$
E. coli Lac+	$7,88 \pm 0,16$	$6,42 \pm 0,37^*$	$7,63 \pm 0,12^\#$	$6,22 \pm 0,52^*$	$8,43 \pm 0,20^\#$
E. coli Lac±	$5,10 \pm 0,28$	$5,64 \pm 0,40$	$4,86 \pm 0,28$	$4,58 \pm 0,10$	$3,10 \pm 0,32^{*\#}$
E. coli Lac-	$4,36 \pm 0,23$	$5,35 \pm 0,10^*$	$3,71 \pm 0,32^{*\#}$	$4,84 \pm 0,26$	$3,87 \pm 0,18^\#$
E. coli Hly+	—	$1,43 \pm 0,32$	—	$4,12 \pm 0,15$	$2,82 \pm 0,32^\#$
Candida spp.	$2,24 \pm 0,12$	$3,64 \pm 0,24^*$	$1,68 \pm 0,16^\#$	$4,96 \pm 0,12^*$	$3,11 \pm 0,24^\#$
S. aureus	—	$2,67 \pm 0,41$	$1,84 \pm 0,24$	$5,62 \pm 0,23$	$2,10 \pm 0,22^\#$
Умовно-патогенні ентеробактерії	$3,16 \pm 0,22$	$4,82 \pm 0,18^*$	$2,82 \pm 0,22^\#$	$6,42 \pm 0,25^*$	$3,24 \pm 0,14^\#$

Примітки: 1.  $p < 0,05$ ; достовірно при порівнянні з показником: \* контрольної групи (здорові особи); # хворих 1-ї групи.

2. КУО — колонієутворюючі одиниці; E. coli Lac+ — лактозопозитивні кишкові палички; E. coli Lac- — лактозонегативні; E. coli Lac± — слабоферментуючі лактозу; E. coli Hly+ — гемолітичні.

Вірогідної різниці у показниках вмісту біфідо- та лактофлори в осіб контрольної групи та в групі хворих, які отримували біфі-форм, на 10-й день терапії не було. У хворих 1-ї групи вміст E. coli Lac- дорівнював ( $5,35 \pm 0,10$ ) lgКУО/г, з'являються гемолітичні штами ешерихій — ( $1,43 \pm 0,32$ ) lgКУО/г. У хворих 2-ї групи позитивно змінюється кількісний та якісний склад ешерихій. Гемолітична E. coli у хворих, які лікувалися біфі-формом, не виділялась, а рівень лактозонегативних ешерихій становив ( $3,71 \pm 0,32$ ) lgКУО/г. Рівень умовно-патогенних ентеробактерій при використанні біфі-форму був достовірно нижчим у хворих 1-ї групи, ніж у хворих 2-ї групи, — ( $2,82 \pm 0,22$ ) і ( $4,82 \pm 0,18$ ) lgКУО/г. У хворих 1-ї групи вміст грибів роду Candida дорівнював ( $3,64 \pm 0,24$ ) lgКУО/г, а у хворих 2-ї групи — ( $1,68 \pm 0,16$ ) lgКУО/г.

На 10-й день терапії в усіх групах спостерігалася тенденція до нормалізації вмісту мікроелементів у сироватці крові. Однак терапія з включенням біфі-форму сприяла більш суттєвим змінам в бік збільшення рівня заліза — ( $16,6 \pm 0,14$ ) мкмоль/л та цинку — ( $28,3 \pm 0,23$ ) мкмоль/л, та у бік зменшення рівня міді — ( $24,2 \pm 0,34$ ) мкмоль/л. При аналізі змін рівня металозалежних ферментів на 10-й день терапії виявлено, що вірогідної різниці у показниках вмісту церулоплазміну, гаптоглобіну, СОД і каталази у хворих двох груп та у осіб контрольної групи не було.

Аналіз ефективності терапії хворих на шигельоз середнього ступеня. Позитивна клінічна динаміка у хворих 2-ї групи спостерігалася вже з другої-третьої доби від початку терапії. У хворих 1-ї групи синдром інтоксикації був більш тривалий. Так, у хворих, які приймали ломадей, довше зберігалася слабкість: 1-ша група — ( $6,7 \pm 0,3$ ) доби, 2-га — ( $5,3 \pm 0,4$ ) доби, гарячка: 1-ша група — ( $3,6 \pm 0,3$ ) доби, 2-га — ( $2,8 \pm 0,2$ ) доби та біль голови: 1-ша група — ( $3,1 \pm 0,2$ ) доби, 2-га — ( $2,2 \pm 0,1$ ) доби. Усі ці показники були вірогідно нижчими в групі хворих, які отримували в комплексному лікуванні біфі-форм ( $p < 0,05$ ).

Тривалість діареї у хворих 1-ї групи дорівнювала ( $6,9 \pm 0,4$ ) доби, у хворих 2-ї групи — ( $4,8 \pm 0,3$ ) доби ( $p < 0,05$ ). Симптоми, викликані запальним процесом та ураженням нервового апарату товстої кишки, такі

як біль у нижніх відділах живота, спазм товстої кишки та несправжні позиви до випорожнення при лікуванні ломадеєм, біфі-формом і ентеросгелем, тривали значно менше ( $p < 0,05$ ).

При вивченні мікрофлори товстої кишки встановлено, що у хворих 2-ї групи спостерігалось збільшення рівня біфідо- та лактобактерій до  $(8,23 \pm 0,14)$  та  $(6,92 \pm 0,21)$  lgКУО/г відповідно ( $p < 0,05$ ) на 10-й день терапії відносно показників до початку лікування. У хворих 1-ї групи рівень біфідобактерій становив  $(7,28 \pm 0,37)$  lgКУО/г, а лактобактерій —  $(5,32 \pm 0,24)$  lgКУО/г.

Призначення біфі-форму в комплексній терапії шигельозу позитивно впливало на кількість *E. coli* Lac+ —  $(8,43 \pm 0,20)$  lgКУО/г. *E. coli* Нly+ виявлялась у 18 % хворих 1-ї групи і у 6 % хворих 2-ї групи.

У хворих 2-ї групи в динаміці спостерігали суттєве зменшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій до  $(3,24 \pm 0,14)$  lgКУО/г відносно  $(6,42 \pm 0,25)$  lgКУО/г у хворих 1-ї групи, що зумовлено, мабуть, відновлювальною дією біфі-форму на стан мікрофлори товстої кишки. При використанні ломадею та ентеросгелю збільшився відносно показника у первинному дослідженні вміст грибів роду *Candida* до  $(4,96 \pm 0,12)$  lgКУО/г, а при застосуванні ломадею, ентеросгелю та біфі-форму відмічається зменшення їх кількості до  $(3,11 \pm 0,24)$  lgКУО/г.

На 10-й день лікування спостерігали зменшення вмісту міді у хворих 1-ї групи до  $(32,4 \pm 0,27)$  мкмоль/л, а у хворих 2-ї групи до  $(26,7 \pm 0,21)$  мкмоль/л і збільшення рівня цинку та заліза в усіх хворих 1-ї групи —  $(26,40 \pm 0,32)$  та  $(15,60 \pm 0,18)$  мкмоль/л — та 2-ї —  $(24,10 \pm 0,46)$  та  $(12,40 \pm 0,52)$  мкмоль/л відповідно. Таким чином, призначення біфі-форму сприяло суттєвішим змінам рівня заліза та цинку в бік збільшення, а рівня міді — у бік зменшення. Можна припустити, що такі зміни зумовлені відновлювальною дією біфі-форму на мікробіоценоз кишок і, як наслідок, покращанням всмоктування та елімінації мікроелементів.

При аналізі змін активності металозалежних ферментів у хворих на шигельоз середнього ступеня на 10-й день терапії виявлено, що виразніша позитивна динаміка спостерігається у хворих, які в комплексній терапії приймали біфі-форм. Так, вміст гап-

тоглобіну та церулоплазміну зменшувався у всіх хворих, але у хворих 1-ї групи становив  $(1,12 \pm 0,15)$  г/л та  $(3,20 \pm 0,14)$  ммоль/л відповідно, а в осіб 2-ї групи —  $(0,84 \pm 0,14)$  г/л та  $(2,96 \pm 0,28)$  ммоль/л відповідно. Активність каталази та СОД у хворих 2-ї групи мали більш виразну позитивну динаміку та дорівнювали  $(20,43 \pm 0,82)$  мкг/мл та  $(4,23 \pm 0,34)$  мкат/л відповідно.

#### Висновки

1. У гострому періоді шигельозу у всіх досліджених хворих спостерігали порушення мікробіоценозу товстої кишки, які характеризувалися зниженням кількості біфідо- та лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю та збільшенням кількості гемолітичних ешерихій, дріжджеподібних грибів, стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори. Відмічено прямий зв'язок між тяжкістю хвороби та вираженням дисбіотичних змін мікрофлори товстої кишки.

2. У хворих на шигельоз спостерігається дефіцит цинку та заліза, суттєве збільшення вмісту міді відносно показника здорових людей, а також збільшення активності церулоплазміну та гаптоглобіну в сироватці крові, що залежить від ступеня тяжкості хвороби. Рівень каталази та супероксиддисмутази в сироватці крові також зазнає суттєвих змін у бік збільшення у хворих із легким і середнім перебігом та в бік зменшення у хворих з тяжким перебігом хвороби.

3. Виявлена помірна зворотня залежність між кількістю біфідобактерій та активністю церулоплазміну ( $r = -0,342$ ;  $p < 0,05$ ) у гострому періоді шигельозу, а також помірна пряма залежність між кількістю біфідобактерій та активністю каталази ( $r = 0,285$ ;  $p < 0,05$ ), кількістю біфідобактерій та активністю супероксиддисмутази ( $r = 0,274$ ;  $p < 0,05$ ), що характеризує взаємозв'язок між станом мікрофлори товстої кишки та активністю металозалежних ферментів.

4. Встановлена висока клінічна ефективність, відновлювальний вплив на стан мікрофлори товстої кишки, вміст мікроелементів та активність металозалежних ферментів у сироватці крові пробіотика біфі-форм при легкому перебігу шигельозу та в комбінації з ломадеєм і ентеросгелем при середньотяжкому перебігу хвороби.

#### Список літератури

1. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. 362 с.
2. Копча В.С., Деркач С.А., Йовко І.Г. та ін. Епідемічний моніторинг захворюваності шигельозом у різних областях України. Інфекційні хвороби 2005; 4: 49–54.

3. Андрейчин М.А. Досягнення в терапії бактеріальних діарей і шляхи її оптимізації. Інфекційні хвороби 2000; 1: 5–11.
4. Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А. Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения. М.: 1995. 30 с.
5. D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Vulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhoea. BMJ 2002; 324: 1361–1366.
6. Гебеш В.В. Дисбиоз как общемедицинская проблема. Здоров'я України 2006; 6: 42–43.
7. Sanders M.E. Consideration for use of probiotic bacteria to modulate human health. J. Nutr. 2000; 130: 384–390.
8. Козько В.М., Юрко К.В., Зовський В.М., Бондаренко А.В. Оптимізація терапії гострих шигельозів в залежності від стану мікрофлори кишечника та вмісту мікроелементів у сироватці крові. Інфекційні хвороби 2006; 4: 42–47.
9. Козько В.Н. Эубиоз, дисбактериоз, пробиотики. Лікування та діагностика 2001; 2: 21–27.
10. Козько В.М., Бондаренко А.В., Юрко Е.В. Принципы рациональной терапии острых шигеллезов. Врач. практика 2004; 1: 75–78.
11. Чемич М.Д., Бутко В.А. Сучасні підходи до терапії гострої дизентерії. Сучасні інфекції 2002; 1: 75–80.
12. Шувалова Е.П., Осипова Г.И., Кроткова М.Р. Актуальные вопросы дизентерии и дисбактериоза. Эпидемиология и инфекционные болезни 1997; 1: 23–28.
13. Пат. 13171 А Україна. Спосіб лікування хворих на гострий шигельоз з легким ступенем тяжкості хвороби. В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко. Опубл. 15.03.06, бюл. 3.
14. Пат. 12745 А Україна. Спосіб лікування хворих на гострий шигельоз. В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко, М.І. Краснов, І.М. Андрущенко. Опубл. 15.02.06, бюл. 2.

#### ВЛИЯНИЕ БИФИ-ФОРМА НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ И АКТИВНОСТЬ МЕТАЛЛОЗАВИСИМЫХ ФЕРМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИГЕЛЛЕЗОМ

*В.Н. Козько, Е.В. Юрко, А.В. Бондаренко, В.Н. Зовский*

При шигеллезе отмечены изменения в качественном и количественном составе микробиоценоза толстой кишки, сопровождающиеся статистически достоверным снижением количества бифидо- и лактобактерий и увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов (эшерихий с гемолитическими свойствами, стафилококков и грибов рода *Candida*). Установлено, что в сыворотке крови больных шигеллезом снижается содержание цинка и железа и существенно увеличивается уровень меди. Выявлено, что в остром периоде шигеллеза наблюдается повышение содержания церулоплазмينا и гаптоглобина. Содержание каталазы и супероксиддисмутазы также увеличивалось при легком и среднетяжелом течении и снижалось при тяжелом течении шигеллеза. Установлена связь ( $p < 0,05$ ) между тяжестью болезни, выраженностью дисбиотических изменений микрофлоры толстой кишки, содержанием микроэлементов и активностью металлозависимых ферментов в сыворотке крови больных шигеллезом. Выявлено, что комплексная терапия шигеллеза с использованием бифи-форма способствует более ранней регрессии клинических симптомов болезни и характеризуется положительным влиянием на микрофлору кишечника, состав микроэлементов и активность металлозависимых ферментов сыворотки крови.

**Ключевые слова:** шигеллез, дисбиоз кишечника, микроэлементы, металлозависимые ферменты, бифи-форм.

#### BIFI-FORM INFLUENCE ON LARGE INTESTINE MICROBIOCENOSIS STATE AND BLOOD SERUM METAL-DEPENDENT ENZYMES ACTIVITY IN PATIENTS WITH SHIGELLOSIS

*V.N. Kozko, E.V. Yurko, A.V. Bondarenko, V.N. Zovskiy*

Changes of large intestine microbiocenosis qualitative and quantitative composition, which are accompanied by the reliable decline of Bifido- and Lactobacterium amount and increase of conditionally pathogenic microorganisms amount (*Escherichiae* with haemolytic properties, *Staphylococcus* and fungi of the genus *Candida*) are marked at shigellosis. It was determined, that the blood serum of patients with acute shigellosis zinc and iron level decrease and substantial increase of copper level. It was discovered, that in acute period of shigellosis there are the increase of ceruloplasmin and haptoglobin contents at the patients of all groups. Contents of catalase and superoxide dismutase were also increased at mild and moderate state that testifies to activating of the organism antioxidant system, and are reduced at severe state of shigellosis, that talks about exhausting of antioxidant defense. Link ( $p < 0,05$ ) between disease state, intensity of large intestine microflora dysbiotic changes and maintenance of microelements and metal-dependent enzymes in the blood serum of patients with shigellosis is established. It was revealed, that complex therapy of acute shigellosis with the use of Bifi-form promote more early regression of disease clinical symptoms and characterized by positive influence on intestinal microflora, content of blood serum microelements and metal-dependent enzymes.

**Key words:** shigellosis, intestinal dysbiosis, microelements, metal-dependent enzymes, Bifi-form.

Поступила 19.04.08

## РОЛЬ БИОГЕННЫХ АМИНОВ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

*В.Н. Козько, О.Н. Винокурова, Т.В. Романенко, Т.Н. Габисония*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Биогенные амины изучали у 30 больных вирусным гепатитом В с острым, затяжным, хроническим течением заболевания. Выявлено увеличение уровня триптофана, серотонина и снижение уровня 5-оксииндолуксусной кислоты. Определение уровня 5-оксииндолуксусной кислоты может быть использовано для дифференциальной диагностики желтух разного генеза.

**Ключевые слова:** *вирусный гепатит В, биогенные амины.*

В структуре инфекционных заболеваний проблема вирусных гепатитов (ВГ) является самой актуальной. Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире гепатитом В заболевают около 50 млн человек, а смертность от него достигает 2 млн человек. Считается, что на сегодняшний день около трети населения Земли инфицировано вирусом гепатита В, а по темпам роста и масштабам распространения вирусные гепатиты значительно превышают большинство инфекционных заболеваний.

Согласно современным представлениям [1], вирусный гепатит В относится к иммунокомплексным заболеваниям. Пока еще недостаточно изучены факторы, позволяющие вирусу гепатита В сохраняться в организме, и условия, влияющие на развитие хронических форм болезни. В связи с этим нам представилось актуальным исследовать некоторые аминокислоты, учитывая их взаимосвязь: в организме человека серотонин синтезируется из аминокислоты триптофан (ароматическая насыщенная аминокислота) главным образом в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника, а также в поджелудочной железе и ЦНС; в тканях серотонин превращается в 5-оксииндолуксусную кислоту, которая выводится из организма почками.

**Материал и методы.** Обследовано 30 больных вирусным гепатитом В: 22 человека (73 %) — с острым вирусным гепатитом В, 5 (17 %) — с затяжной формой острого вирусного гепатита В, 3 (10 %) — с хроническим вирусным гепатитом В в стадии обострения. Контрольную группу составили 30 здоровых людей.

Диагноз вирусного гепатита В был подтвержден методами иммуноферментного

анализа и полимеразной цепной реакции. Из обследуемых больных 43,3 % составляли лица молодого возраста от 17 до 30 лет; 23,3 % — от 30 до 40 лет; 17 % — от 40 до 50 лет и 16,4 % — старше 50 лет.

Уровни биогенных аминов в сыворотке крови изучали стандартным методом. Полученные данные обработаны статистически.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение анамнеза заболевания позволило выделить у обследуемых больных следующие варианты преджелтушного периода: у 40 % — диспептический, у 27 % — артралгический, у 14 % — астеновегетативный, у 3 % — гриппоподобный, у 3 % — аллергический, у 13 % — смешанный. Клиника желтушного периода протекала типично для наблюдаемых форм вирусного гепатита В.

Уровни биогенных аминов у больных вирусным гепатитом В представлены в таблице. По нашим данным, уровень серотонина в сыворотке крови больных вирусным гепатитом В повышался и составил  $(0,92 \pm 0,03)$  мкМ/л ( $p < 0,05$ ). Учитывая тот факт, что серотонин является медиатором воспаления, его повышение в первой стадии развития воспалительного процесса — альтернативной (или фазы цитолиза) — закономерно. По данным [2–5], нарушение обмена серотонина как медиатора воспаления сопровождается значительное количество патологических процессов в организме человека, например хронические вирусные гепатиты. Серотонин повышает проницаемость сосудов, усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, увеличивает содержание эозинофилов в крови, усиливает дегрануляцию тучных клеток и высвобождение других медиаторов аллергии и воспаления. У больных с тяжелой степенью тяжести ост-

Показатели биогенных аминов у больных вирусным гепатитом В, ( $M \pm m$ ) мкМ/л

Показатель	Больные вирусным гепатитом В (n=20)	Контроль (n=30)
Триптофан	66,50±1,50*	55,84±5,03
Серотонин	0,92±0,03*	0,45±0,05
5-оксииндолуксусная кислота	0,23±0,02*	0,34±0,02

\*  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении с нормой.

рого гепатита возможно появление геморрагий на коже, носовых кровотечений, поэтому представляет интерес роль серотонина и в процессах свертывания крови. Тромбоциты крови содержат значительные количества серотонина и обладают способностью захватывать и накапливать серотонин из плазмы крови. Серотонин повышает функциональную активность тромбоцитов и их склонность к агрегации и образованию тромбов. Стимулируя специфические серотониновые рецепторы в печени, серотонин вызывает увеличение синтеза печенью факторов свертывания крови. Выделение серотонина из поврежденных тканей является одним из механизмов обеспечения свертывания крови по месту повреждения. Также интересна роль серотонина как нейромедиатора и гормона; это вещество является химическим передатчиком импульсов между нервными клетками человеческого мозга и контролирует аппетит, сон, настроение, которые изменяются при вирусном гепатите В у наших больных. Патологическое понижение серотонинергической нейротрансмиссии отмечается при депрессивных состояниях, бессоннице, различных хронических болевых синдромах [6]. Так как при снижении уровня серотонина повышается чувствительность болевой системы организма, то повышение уровня серотонина у наших больных может носить и компенсаторный характер.

Уровень триптофана в сыворотке крови у больных вирусным гепатитом В, по нашим данным, повышался и составил ( $66,5 \pm 1,5$ ) мкМ/л ( $p < 0,05$ ). Триптофан — это кодируемая незаменимая аминокислота, не производимая нашим организмом, а поступающая извне, вместе с пищей; она входит в состав многих белков (например, фибриногена и  $\gamma$ -глобулина крови). Суточная по-

требность взрослого в ней — 0,25 г. Питание наших больных происходило с учетом диеты — стол № 5, при котором не рекомендуется употребление некоторых продуктов — источников триптофана: некоторых высокоуглеводных продуктов, голландского сыра, яиц, индейки, грибов-вешенок, кедровых орехов и т. д., поэтому мы обратили внимание на исследование этого аспекта. Накопление триптофана ведет к увеличению содержания серотонина и к блоку нейротрансмиттеров. Мы не определяли содержание аммиака в сыворотке крови, однако считается, что сочетание гипераммониемии и блокады нейротрансмиттеров опасно в отношении прогноза развития гепатогенной энцефалопатии. По мере наблюдения большего количества больных нам представляется целесообразным исследование данного аспекта.

Уровень 5-оксииндолуксусной кислоты у наших больных достоверно ( $p < 0,05$ ) снижался и составил ( $0,23 \pm 0,02$ ) мкМ/л. Это можно использовать при проведении дифференциальной диагностики заболеваний с желтушным синдромом, ведь известно [7], что повышение уровня 5-оксииндолуксусной кислоты в плазме крови характерно только для больных с желтухой в результате злокачественных заболеваний.

#### Выводы

1. У больных вирусным гепатитом В при исследовании сыворотки крови выявлено повышение уровня серотонина и триптофана.

2. Выявленное достоверное снижение содержания 5-оксииндолуксусной кислоты в сыворотке крови больных вирусным гепатитом В может быть использовано при проведении дифференциальной диагностики желтух различного генеза.

#### Список литературы

1. *Возианова Ж.И.* Инфекционные болезни. К.: Здоров'я, 2001; Т. 1. 645 с.
2. *Хартынова И.М.* Серотонин, гистамин и катехоламины при ХГВ. Гепатиты В, С и Д. Проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. III Рос. научн.-практ. конференции с междунар. участием, г. Москва, 22–24 июля 1999 г. М., 1999: 240–252.
3. *Цыпкун А., Касянчук Н.* Суточные ритмы серотонина в динамике лечения детей с хроническими гепатитами вирусной этиологии. Доктор 2001; 6 (10): 60–62.

4. *Maes M., Mannu P.* Seasonal and circadian rhythms in suicide in Cagliari, Italy. *J. Affect. Disord.* 1999; 53, 1: 77–85.

5. *Бышевский А.Ш., Терсенов О.А.* Биохимия для врача. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. 329 с.

6. *Ina Romanciuc.* Хронические гепатиты в психосоматическом аспекте: Автореф. дис. <http://www.cnaa.acad.md/>

7. *Милешко М.Ч., Дорошенко Е.М.* Особенности обмена биогенных аминов и родственных им соединений у больных внепеченочным холестаазом различного генеза. <http://www.bsmu.by/bmm/04.2005/32.html>

#### РОЛЬ БІОГЕННИХ АМІНІВ У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В

*В.М. Козько, О.М. Винокурова, Т.В. Романенко, Т.Н. Габісонія*

Біогенні аміни вивчали у 30 хворих на вірусний гепатит В. Виявлено збільшення рівня триптофану, серотоніну та зниження рівня 5-оксііндолоцтової кислоти. Визначення рівня 5-оксііндолоцтової кислоти може бути використане для диференційної діагностики жовтяниць різного генезу.

*Ключові слова:* вірусний гепатит В, біогенні аміни.

#### THE ROLE OF BIOGENIC AMINES AT PATIENS WITH VIRUS HEPATITIS B

*V.N. Kozko, O.N. Vinokurova, T.V. Romanenko, T.N. Gabisoniya*

The biogenic amines have been investigated in 30 patients with virus hepatitis B. The increase of tryptophan, serotonin level and decrease of 5-oxindolacetic acid level were revealed. The determination of the 5-oxindolacetic acid level may be helpful for differential diagnosis of various types of hepatitis.

*Key words:* virus hepatitis B, biogenic amines.

*Поступила 19.05.08*

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ПРЕПАРАТІВ  
«ФЛУІМУЦИЛ-АНТИБІОТИК ІТ» ТА «ТИМОГЕН»  
НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ  
СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ  
У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ  
ПОЛІХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

*Н.А. Гріцова, Ю.В. Сидоренко*

*Луганський державний медичний університет*

У 98 хворих на вперше діагностований полірезистентний туберкульоз легень до початку лікування були виявлені порушення метаболічного гомеостазу, які характеризувалися підвищенням вмісту продуктів ліпопероксидації на тлі зниження активності системи антиоксидантного захисту. Включення у лікувальний комплекс комбінації препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» і «Тимоген» сприяло нормалізації співвідношення між перекисним окисненням ліпідів і антиоксидантним захистом, а також підвищило клінічну ефективність лікування.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, поліхіміорезистентність, ліпопероксидація, антиоксидантний захист, флуімуцил-антибіотик ІТ, тимоген.

В умовах різкого погіршення епідемічної ситуації щодо туберкульозу в Україні та світі на перший план виходить проблема медикаментозної стійкості збудника цієї інфекції. Клінічні прояви туберкульозу органів дихання, його перебіг та результати лікування тісно пов'язані з неспецифічною реактивністю хворого, його компенсаторними можливостями, особливо при наявності полірезистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до основних протитуберкульозних препаратів [1]. При попаданні МБТ в організм людини відбувається підвищене утворення цитокінів, активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та інші метаболічні зрушення [2]. На етапі знищення збудника ці процеси відіграють позитивну роль, але підвищення вмісту продуктів ПОЛ у крові нерідко супроводжується пригніченням активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що свідчить про недостатність антиоксидантних потенцій крові. У зв'язку з цим виникає неконтрольована продукція вільних радикалів, активних форм кисню і збільшення процесів деструкції клітинних та внутрішньоклітинних біомембран, тобто пошкодження здорових тканин і виникнення запалення [3].

Відомо, що підвищення показників активності ПОЛ та/або зниження АОЗ

супроводжується у хворих на деструктивний вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень збільшенням розміру легеневої деструкції. Рівень показників цих систем є об'єктивним критерієм щодо прогнозування перебігу та ефективності лікування ВДТБ легень [4]. У попередньому дослідженні нами доведено, що у легенях хворих на ВДТБ легень, викликаний полірезистентними штамами МБТ, переважають поширені ураження, великий розмір деструкцій та полікаверноз [5]. Таким чином, у цих хворих мають бути виражені порушення з боку системи ліпопероксидації та/або АОЗ. Отже, можна вважати перспективним використання в комплексі лікувальних заходів препаратів, які стимулюють показники метаболічного гомеостазу, тобто мають антиоксидантну активність та здатні водночас підвищити функціональні властивості системи АОЗ. Саме тому нашу увагу привернула можливість використання на тлі стандартної хіміотерапії вперше діагностованого полірезистентного туберкульозу легень комбінації препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген». «Флуімуцил-антибіотик ІТ» — це лікарський засіб, до складу якого входять N-ацетилцистеїн та тіамфенікол. Сполука цих речовин забезпечує дезінтоксикаційний, антибактеріальний та антиоксидантний ефект [6, 7]. Тимо-

ген характеризується чітко вираженою імуностимулюючою активністю відносно клітинних факторів імуногенезу [8] та антиоксидантною і мембранстабілізуючою активністю [9].

Таким чином, на сьогодні залишаються детально не вивченими показники ліпопероксидації й активність ферментів системи АОЗ у хворих на ВДТБ легень, викликаний полірезистентними МБТ, та можливий позитивний вплив на дані показники комбінації препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген».

Метою роботи було вивчення впливу комбінації зазначених препаратів на динаміку показників ПОЛ та активність ферментів системи АОЗ у хворих на ВДТБ, викликаний полірезистентними МБТ.

**Матеріал і методи.** Обстежено дві групи хворих на вперше діагностований полірезистентний туберкульоз легень: 1-ша (основна) — 48 пацієнтів, які крім хіміотерапії отримували комбінацію препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген»; 2-га (зіставлення) — 50 пацієнтів, що лікувалися лише протитуберкульозними хіміопрепаратами. Серед обстежених було 75 (76,53 %) чоловіків та 23 (23,47 %) жінки; вік хворих — від 17 до 65 років.

Групи були рандомізовані за віком, статтю пацієнтів, спектром хіміорезистентності МБТ та за клінічними формами туберкульозного процесу в легенях.

Обстеження хворих проводили із застосуванням об'єктивних клінічних, мікробіологічних, рентгенологічних та інструментальних методів при надходженні до стаціонара та після завершення основного курсу лікування. Чутливість МБТ до протитуберкульозних препаратів досліджували після отримання культури мікобактерій методом абсолютних концентрацій на середовищі Льювенштайна–Єнсена. Визначали стійкість виділених штамів МБТ до стрептоміцину, ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, канаміцину [10]. У всіх обстежених хворих були виділені МБТ, стійкі до двох протитуберкульозних препаратів або більше.

Пацієнти обох груп отримували стандартну хіміотерапію відповідно до 1-ї категорії згідно з діючими наказами МОЗ України [11]. Стандартну терапію продовжували до визначення антибіотикочутливості, після чого хворим корегували схему лікування за профілем антибіотикорезистентності. Пацієнти 1-ї групи додатково отримували курс внутрішньобронхіального введення

препарату «Флуімуцил-антибіотик ІТ» № 10 по 500 мг на добу з подальшим переходом на внутрішньобронхіальне введення розчинної форми рифампіцину № 20 по 300 мг на добу. Внутрішньобронхіальне введення препарату проводили 3 рази на тиждень. Одночасно пацієнти отримували 0,01 % розчин тимогену внутрішньом'язово № 20 по 1 мл щоденно.

Додатково з метою встановлення можливого впливу комбінації препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген» на метаболічні показники у хворих на ВДТБ, викликаний хіміорезистентними МБТ, проводили біохімічне дослідження, яке включало вивчення стану ПОЛ та системи АОЗ [12]. Активність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові проміжних продуктів ПОЛ — дієнових кон'югат (ДК) [13] — та кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА) [14] — спектрофотометрично. Активність ферментів системи АОЗ: супероксиддисмутази (СОД) [15] та каталази [16] — визначали спектрофотометрично. Обчислювали інтегративний індекс Ф, який віддзеркалює співвідношення прооксидантних та антиоксидантних властивостей крові [17].

**Результати та їх обговорення.** До початку лікування більшість хворих обох груп скаржились на загальну слабкість, «профузну» нічну пітливість, зниження апетиту, виражене схуднення, зниження працездатності, підвищення стомлюваності, кашель з виділенням харкотіння, задишку при фізичному навантаженні різного ступеня та у спокої, іноді біль у грудній клітці. Під час об'єктивного обстеження виявляли жорстке дихання, вологі та сухі хрипи різної локалізації та розповсюженості, притуплення легеневого звуку над ділянками ураження. У низки хворих відмічалась блідість шкірних покривів.

Встановлено, що в обстежених обох груп до початку лікування були однотипові зсуви з боку біохімічних показників. Вони характеризувалися підвищенням вмісту у крові продуктів ПОЛ — МДА та ДК. В основній групі хворих концентрація МДА в цей період становила  $(8,9 \pm 0,3)$  мкмоль/л, тобто була в середньому у 2,69 раза вище за норму —  $(3,3 \pm 0,2)$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). У групі зіставлення концентрація МДА становила в середньому  $(8,70 \pm 0,22)$  мкмоль/л, тобто була у 2,64 раза вище норми ( $p < 0,001$ ). Концентрація ДК була підвищена у всіх обстежених і становила в середньому  $(18,9 \pm 0,6)$  мкмоль/л в основній групі, що було в 3,05 раза вище

за норму —  $(6,20 \pm 0,15)$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). У групі зіставлення концентрація ДК у крові хворих на ВДТБ, викликаний полірезистентними МБТ, до початку лікування становила  $(18,2 \pm 0,5)$  мкмоль/л, тобто була у 2,93 раза вище за норму ( $p < 0,001$ ). З даних таблиці видно, що після завершення курсу лікування у хворих основної групи відмічено зниження показників ПОЛ — МДА та ДК — до верхньої межі норми ( $p > 0,05$ ). У хворих групи зіставлення також відмічено зниження вмісту МДА і ДК у крові, однак менш виражене, ніж у хворих основної групи. Тому у пацієнтів групи зіставлення зберігалось вірогідне підвищення концентрацій МДА і ДК в крові як відносно норми, так і відносно показників хворих основної групи. Дійсно, вміст МДА у хворих 2-ї групи після завершення корекції становив  $(5,80 \pm 0,28)$  мкмоль/л, що в 1,75 раза вище норми ( $p < 0,01$ ) та в 1,66 раза вище аналогічного показника у хворих 1-ї групи —  $(3,5 \pm 0,2)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). Концентрація ДК у цих пацієнтів була  $(10,2 \pm 0,3)$  мкмоль/л, що в 1,65 раза вище норми ( $p < 0,05$ ) та в 1,62 раза вище аналогічного показника в основній групі ( $p < 0,05$ ).

ня —  $(240,0 \pm 9,8)$  МО/мг Нб при нормі  $(392 \pm 11)$  МО/мг Нб ( $p < 0,05$ ), та СОД: в основній групі знизилася до  $(14,0 \pm 2,1)$  МО/мг Нб та у групі зіставлення — до  $(14,2 \pm 2,3)$  МО/мг Нб при нормі  $(29,5 \pm 2,4)$  МО/мг Нб ( $p < 0,001$ ). Внаслідок цього індекс Ф був знижений у всіх обстежених, що свідчило про недостатність системи АОЗ ( $p < 0,001$ ).

Отже, значення проаналізованих показників були ідентичними в 1-й та 2-й групах, що є необхідною умовою для вивчення ефективності запропонованої комбінації в комплексі лікувальних заходів у хворих на вперше діагностований полірезистентний туберкульоз легень.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення основного курсу лікування було встановлено, що у хворих основної групи повною мірою реалізувався антиоксидантний ефект вказаних препаратів, що сприяло нормалізації вивчених біохімічних показників. Вихідна знижена активність СОД після завершення лікування мала позитивну динаміку, а саме: в основній групі активність СОД збільшилась відносно вихідного значення у середньому у 2,02 раза і досягла  $(28,3 \pm 1,8)$  МО/мг Нб, що практич-

*Динаміка показників ПОЛ та системи АОЗ у обстежених хворих на ВДТБ легень, викликаний полірезистентними штамами МБТ, в залежності від методу лікування ( $M \pm m$ )*

Показник	Термін обстеження	Норма	Групи хворих		p
			основна (n=48)	зіставлення (n=50)	
МДА, мкмоль/л	До лікування	3,3±0,2	8,9±0,3 <sup>@</sup>	8,70±0,22 <sup>@</sup>	>0,05
	Після лікування		3,5±0,2	5,80±0,28 <sup>#</sup>	<0,01
ДК, мкмоль/л	До лікування	6,20±0,15	18,9±0,6 <sup>@</sup>	18,2±0,5 <sup>@</sup>	>0,1
	Після лікування		6,30±0,25	10,2±0,3*	<0,05
Каталаза, МО/мг Нб	До лікування	392,0±11,0	245,0±10,3*	240,0±9,8*	>0,05
	Після лікування		389,0±11,2	314,0±10,5*	<0,05
СОД, МО/мг Нб	До лікування	29,5±2,4	14,0±2,1 <sup>@</sup>	14,2±2,3 <sup>@</sup>	>0,05
	Після лікування		28,3±1,8	22,6±1,7*	<0,05
Ф	До лікування	3504±28	385,4±12,0 <sup>@</sup>	391,7±14,0 <sup>@</sup>	>0,05
	Після лікування		3145±22*	1223±15 <sup>@</sup>	<0,001

*Примітки:* 1. p – вірогідність розбіжності між показниками основної групи та групи зіставлення.  
2. Вірогідність при порівнянні з показником норми: \*  $p_1 < 0,05$ ; #  $p_1 < 0,01$ ; @  $p_1 < 0,001$ .

У хворих на ВДТБ, викликаний хіміорезистентними МБТ, при надходженні до стаціонара мало місце пригнічення активності ферментів системи АОЗ, у тому числі каталази: в основній групі вона дорівнювала  $(245,0 \pm 10,3)$  МО/мг Нб, у групі зіставлен-

но відповідало нормі ( $p > 0,1$ ). У хворих групи зіставлення активність СОД виросла відносно початкового рівня у середньому лише в 1,59 раза, досягнувши при цьому  $(22,6 \pm 1,7)$  МО/мг Нб, що було менше за показник норми, і хворих основної групи в

1,25 раза ( $p < 0,05$ ). Поряд із підвищенням активності СОД у хворих основної групи відмічено нормалізацію показника активності каталази, тобто цей показник підвищився до  $(389,0 \pm 11,2)$  МО/мг Нв, що перевищувало вихідний показник у середньому в 1,58 раза (таблиця). У хворих із групи зіставлення теж відмічалася тенденція до нормалізації даного показника, однак менше виражена, ніж у обстежених основної групи, тому активність каталази після завершення загальноприйнятого лікування становила  $(314,0 \pm 10,5)$  МО/мг Нв, що хоч і перевищувало вихідний рівень в 1,31 раза ( $p < 0,05$ ), однак все ж таки було меншим за показник норми в 1,25 раза ( $p < 0,05$ ), таблиця. Дане положення було підтверджено і динамікою інтегрального коефіцієнта  $\Phi$ . У хворих групи зіставлення індекс  $\Phi$  був меншим за норму, тому що у пацієнтів, які лікувалися за допомогою загальноприйнятих препаратів, не спостерігалось повного відновлення активності ферментів АОЗ, а також рівня МДА. Інтегральний коефіцієнт  $\Phi$  у хворих основної групи практично наблизився до норми у зв'язку з нормалізацією активності каталази та СОД, а також зі зниженням показника МДА.

В клінічному плані було встановлено позитивний вплив комплексу препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген» на перебіг легеневого туберкульозного ураження. Дійсно, у більшості хворих основної групи, що отримували дану комбінацію, інтоксикаційний та бронхолегеневий синдроми зникали скоріше, ніж у пацієнтів групи зіставлення. Негативація мокротиння спостерігалась у 46 (95,8 %) хворих 1-ї групи, що в 1,2 раза більше, ніж у 2-ї групи (38 особи; 76 %), загоєння порожнин розпаду в легенях відбулось у 38 (81,25 %) хворих основної групи і тільки у 26 (52 %) хворих групи зіставлення ( $p < 0,05$ ). Повний клініко-рентгенологічний ефект у хворих 1-ї групи відмічено в 1,56 раза більше, ніж у хворих 2-ї групи. Крім того, відмічено скорочення термінів знебацелення в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) та рубцювання порожнин розпаду в 1,49 раза ( $p < 0,01$ ) при включенні до комплексної протитуберкульозної терапії комбі-

нації препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген».

Таким чином, включення комбінації препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген» при лікуванні хворих не лише забезпечує нормалізацію процесів ліпопероксидації і відновлення активності ферментів системи АОЗ — каталази і СОД, але й позитивно впливає на клінічний перебіг туберкульозу органів дихання та ефективність його лікування.

#### Висновки

1. У хворих на вперше діагностований туберкульоз, викликаний поліхіміорезистентними мікобактеріями туберкульозу, відмічається порушення балансу між оксидантними та прооксидантними властивостями крові, що проявляється підвищенням у сироватці крові вмісту продуктів ліпопероксидації на тлі зниження активності ферментів системи антиоксидантного захисту. Суттєве зниження інтегрального індексу  $\Phi$  свідчить про превалювання прооксидантних властивостей крові над антиоксидантними, що можна вважати патогенетично значущим для прогресування патологічного процесу у легенях.

2. Включення комбінації препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген» до комплексу засобів патогенетичної терапії туберкульозу сприяє підвищенню кінцевої ефективності та скороченню термінів лікування.

3. За даними біохімічних показників встановлено, що включення комбінації препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген» сприяє нормалізації показників ліпопероксидації і стану системи антиоксидантного захисту, що свідчить про тенденцію до відновлення метаболічного гомеостазу у пацієнтів.

4. Одержані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним включення комбінації препаратів «Флуімуцил-антибіотик ІТ» та «Тимоген» до комплексного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз, викликаний поліхіміорезистентними мікобактеріями туберкульозу.

#### Список літератури

1. Фещенко Ю.І., Турчанко Л.В., Мельник В.М. Перспективи контролю за туберкульозом в Україні. Укр. пульмонолог. журн. 2005; 2: 5–8.
2. Щербакова И.В. Клиническое значение состояния систем свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных инфильтративным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 20 с.

3. Чорновіл А.В. Перекисне окислення ліпідів та його патогенетична корекція при інфекційній патології (огляд літератури). Львів. мед. часопис 2000; 6, 2: 17–22.
4. Волошина В.В. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та анемію: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2003. 20 с.
5. Пустовой Ю.Г., Сидоренко Ю.В. Особенности рентгенологической картины при впервые диагностированном полирезистентном туберкулезе легких. Екологічні проблеми у фтизіатрії і пульмонології: Мат. наук.-практ. конференції, присвяченої 70-річчю заснування кафедри фтизіатрії з курсом пульмонології Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця, м. Київ, 1 жовтня 2004 р. К., 2004: 170–173.
6. Феценко Ю.И., Яшина Л.А., Горовенко Н.Г. и др. Эффективность и безопасность современного антибактериального и противовоспалительного препарата — флуимуцила-антибиотика ИТ в ингаляционном применении в лечении хронического обструктивного бронхита. Укр. пульмонолог. журн. 2003; 3: 48–55.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI / WHO Workshop, 2001. 19 p.
8. Клиническая фармакология тимогена; Под ред. проф. В.С. Смирнова. СПб.: ФАРМИндекс, 2003. 106 с.
9. Опарина Т.И., Прокопенко В.М., Арутюнян А.В. и др. Антиоксидантные и антиагрегационные свойства синтетических пептидов. Тезисы докл. III съезда биохимического общества. СПб., 2002: 555.
10. Про затвердження інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції: Наказ МОЗ України від 6.02.02 № 45. <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=93>.
11. Про затвердження Інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України від 09.06.06 № 385. <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6175>.
12. Передерий В.Г., Хмелевский Ю.В., Коноплева Л.Ф. и др. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов. К.: Здоров'я, 1993. 192 с.
13. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33–36.
14. Андреев Л.И., Кожемякин Л.А. Методика определения малонового диальдегида. Лаб. дело 1988; 11: 41–43.
15. Поберезкина Н.Б., Осинская Л.Ф. Биологическая роль супероксиддисмутазы. Укр. биохим. журн. 1989; 61, 2: 14–27.
16. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
17. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение. Лаб. дело 1991; 10: 9–13.

**ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ «ФЛУИМУЦИЛ-АНТИБИОТИК ИТ» И «ТИМОГЕН» НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ПОЛИХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

*Н.А. Грицова, Ю.В. Сидоренко*

У 98 больных впервые диагностированным полирезистентным туберкулезом легких до начала лечения были выявлены нарушения метаболического гомеостаза, которые характеризовались повышением уровня продуктов липопероксидации на фоне снижения активности системы антиоксидантной защиты. Включение в лечебный комплекс комбинации препаратов «Флуимуцил-антибиотик ИТ» и «Тимоген» способствовало нормализации соотношения между перекисным окислением липидов и антиоксидантной защитой, а также повысило клиническую эффективность лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, полихимиорезистентность, липопероксидация, антиоксидантная защита, флуимуцил-антибиотик ИТ, тимоген.

**THE INFLUENCE OF THE COMBINATION OF FLUIMUCIL-ANTIBIOTIC IT AND THYMOGEN ON THE ACTIVITY OF LIPOPEROXIDATION AND FUNCTIONAL STATE OF ANTIOXIDANT PROTECTION'S SYSTEM AT PATIENTS WITH PRIMARY DIAGNOSED DRUGRESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS**

*N.A. Gritsova, Yu.V. Sidorenko*

98 patients with primary diagnosed drugresistant pulmonary tuberculosis had the increase of products POL and the decline AOP at the beginning of the treatment. Use of the Fluimucil-antibiotic IT and Thymogen combination in the medical complex assistance to normalization of the correlation POL/AOP and increase of treatment's efficiency.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, drugresistant, Fluimucil-antibiotic IT, Thymogen, lipoperoxidation, antioxidant protection.

*Поступила 25.04.08*

## ІМУНОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ У СИСТЕМІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА КОРОМ

*Т.О. Чумаченко*

*Харківський національний медичний університет*

Показана роль імунологічного моніторингу в системі епідеміологічного нагляду за кором на етапі елімінації цієї інфекції. Дається визначення поняттям «щепленість», «іммунність» й «захищеність» і роль кожного з них в імунологічному моніторингу. Показано переваги оцінки захищеності населення по рівню протикорових антитіл, які визначаються в строки середнього інкубаційного періоду після ревакцинації.

**Ключові слова:** *захворюваність, імуноструктура, протикорові антитіла, імунність населення, захищеність населення, охоплення щепленнями, щепленість населення.*

Кір — висококонтagioзна інфекція, проти якої існує і використовується масова специфічна профілактика. На теперішнім етапі розвитку медичної науки ВООЗ поставила завдання еліминувати цю інфекцію у Європейському регіоні [1]. У багатьох індустриально розвинутих країнах кір є рідким захворюванням, однак у світі щорічно на кір хворіє понад 20 млн осіб. За даними ВООЗ, у 2006 р. у світі виникло 242 000 випадків смерті від кору, що означає 27 летальних випадків у годину [2]. В умовах широкої міграції населення світу кір може бути завезений у будь-яку країну, де відсутній відповідний рівень популяційного імунітету, тому при організації і здійсненні епідеміологічного нагляду належна увага повинна приділятися стану захищеності населення від цієї інфекції.

Метою роботи була оцінка ролі імунологічного моніторингу у системі епідеміологічного нагляду за коровою інфекцією у Харківській області та розробка шляхів удосконалення цієї ланки епідеміологічного нагляду.

**Матеріал і методи.** Робота проведена за матеріалами офіційної статистики і даними серологічного моніторингу напруженості протикорового імунітету, який визначали у населення Харківської області традиційним методом, за період 1994–2007 рр.

**Результати та їх обговорення.** Багато-річний ретроспективний епідеміологічний аналіз виявив тенденцію зниження захворюваності на кір в умовах масової вакцинопрофілактики до 2005 р. [3]. У 2004 р. уперше в Харківській області не було зареєстровано жодного випадку кору. Однак у грудні

2005 р. після заносу збудника кору на територію Харківської області почався підйом захворюваності на кір, показник інцидентності у 2006 р. перевищив аналогічний параметр 2001 р. (року попереднього підйому) у 8 разів (рис. 1).

Враховуючи той факт, що за сучасних умов масової імунопрофілактики формування імуноструктури населення відбувається не за рахунок природної імунізації (зараження вірулентними вірусами кору і маніфестація інфекції), а завдяки вакцинації, для з'ясування причин розповсюдження інфекції був проведений аналіз щепленості дитячого населення проти кору.

**Щепленість** — величина, яка показує частку вакцинованих і (або) ревакцинованих осіб серед населення певної вікової групи, які мешкають на певній території.

За документальними даними у Харківській області охоплення протикоровими щепленнями зросло з 94,5 % у 2000 р. до 100–99,9 % у 2001–2005 рр. Відмічалось, що найнижчим охоплення ревакцинацією проти кору було у 2005 р., однак цей показник становив 97 %, що відповідало вимогам ВООЗ.

Аналіз реактогенності корових вакцин показав, що за період спостереження у Харківській області не було зареєстровано випадків щеплювальних ускладнень і тяжких реакцій на вакцинацію проти кору. Виявлено 0,04–0,1 % місцевих щеплювальних реакцій й 0,001–0,01 % загальних реакцій на імунізацію комбінованими вакцинами проти кору, паротиту й краснухи, введення корової моновакцини не супроводжувалося щеплювальними реакціями й ускладненнями. Таким чином, оцінка реактогенності ко-

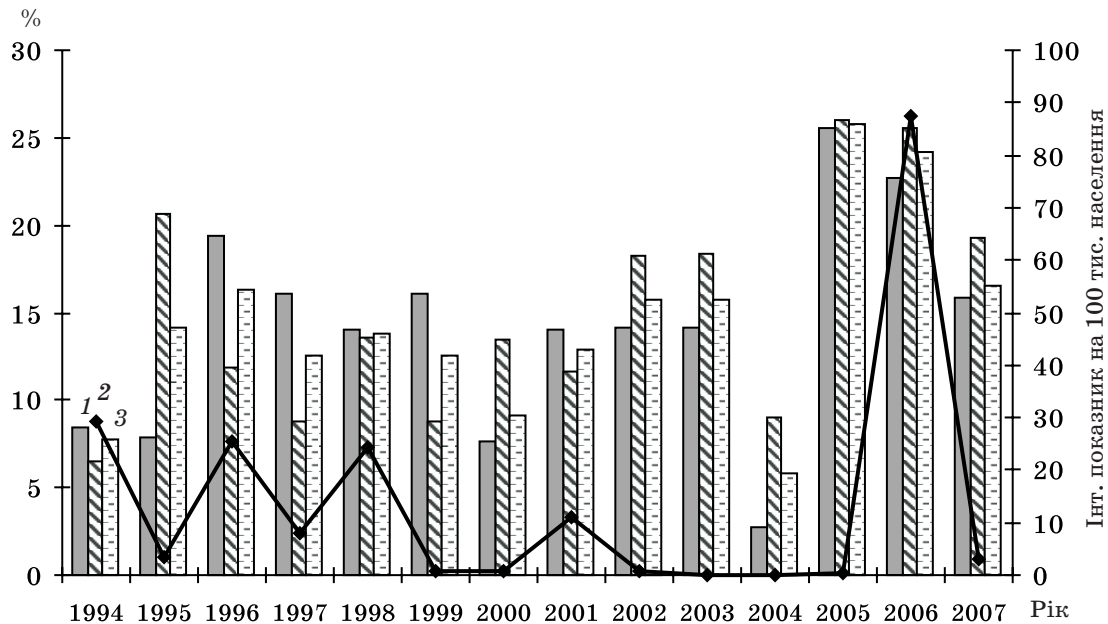


Рис. 1. Захворюваність на кір і питома вага серонегативних до кору осіб серед населення Харківської області (1994–2007 рр.): 1 — місто; 2 — село; 3 — всього; крива — захворюваність

рових вакцин виявила безпеку імунобіологічних препаратів, що використовувалися у Харківській області для імунопрофілактики кору.

Однак навіть високий рівень охоплення щепленнями проти кору дитячого населення області не дозволив запобігти розповсюдженню хвороби при заносі її збудника. Це пов'язано з нетотожністю понять «щеплений», «імунний» та «захищений». З одного боку, існують генетичні особливості імунної відповіді на корову вакцину. Встановлено, що у формуванні активного штучного протикорового імунітету мають значення два клітинні рецептори SLAM і CD46, нуклеотидний поліморфізм (SNPs) у SLAM- та CD46-генах може впливати на імунну відповідь проти вакцинного вірусу кору та її виразність [4]. З іншого боку, під впливом різноманітних факторів (несприятливих умов оточуючого середовища, соматичних та інфекційних хвороб, хронічних стресів тощо) щеплена людина може тимчасово або назавжди втрачати штучний активний протикоровий імунітет і формувати групи ризику [5–7].

*Імунність* — величина, яка показує наявність в організмі (наприклад, у зразках сироваток крові) людини протективних антитіл, які компенсують патогенність збудника і запобігають клінічним проявам інфекції, а також частку (питому вагу) серед населення осіб, в організмі (наприклад, у зразках сироваток крові) яких визначаються протективні антитіла.

Для оцінки імунності населення був проведений аналіз імуноструктури населення Харківської області у 1994–2007 рр. (рис. 1). Встановлено, що в імуноструктурі населення значну частку осіб становили серонегативні до кору. Найбільша кількість осіб, у зразках сироваток крові яких не визначались протикорові антитіла, була виявлена у роки епідемічного підйому захворюваності (16,3 % осіб у 1996 р. і 13,8 % осіб у 1998 р.) або у роки, які передували черговому підйому захворюваності на кір. У 2000 р. питома вага таких осіб становила 21,1 %, у 2005 р. — 25,8 %. Звертає на себе увагу той факт, що в останні роки питома вага серонегативних осіб серед сільських мешканців переважала над такою серед мешканців міста, що свідчить про недоліки у щеплювальній роботі у районах області.

В ході епідеміологічного аналізу захворюваності на кір у Харківській області виявлено, що в останні роки збільшилась питома вага підлітків, студентів та дорослих серед тих, хто захворів на кір [3]. У дослідженні стану протикорового штучного імунітету серед них визначено, що саме за рахунок цих контингентів у імуноструктурі населення формується значна частка осіб, у зразках сироваток крові яких не були знайдені протикорові антитіла (рис. 2). Тому віковими групами ризику можна вважати підлітків та дорослих. Епідеміологічно значущими групами ризику також слід вважати осіб з великою інтенсивністю спіл-

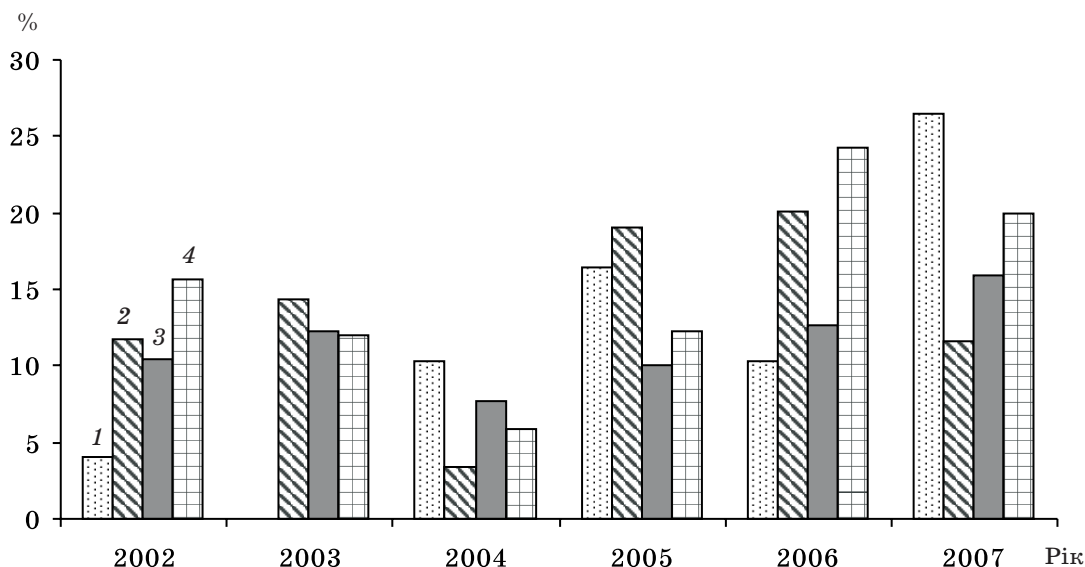


Рис. 2. Питома вага осіб, у зразках сироваток крові яких не виявлені протикорові антитіла, серед підлітків (1), дорослих (2), студентів (3), які мешкають у Харківській області, та всього населення (4)

кування (студенти, школярі, робітники галузі обслуговування та суспільного транспорту тощо). Крім того, при проведенні імунологічного моніторингу особливу увагу слід приділяти населенню, що мешкає на територіях, які зазнали дії негативних факторів зовнішнього середовища, професійним групам ризику та особам з хронічною патологією [6–8].

Варто підкреслити, що у період епідемічного поширення збудника до епідемічного процесу можуть залучатися не тільки серонегативні, а й особи з мінімальним рівнем специфічного імунітету. В імуноструктурі населення Харківської області питома вага осіб з нульовими і низькими титрами протикорових антитіл дуже висока і досягає 82,3–74,0 % у різних вікових групах. Імунні особи з низькими титрами антитіл у період інтенсифікації епідемічного процесу, коли вірулентність збудника зростає, можуть бути незахищеними і захворіти на кір при зустрічі з вірусом.

З огляду на високий ризик заносу й поширення збудника кору при формуванні нових студентських колективів для оцінки напруженості протикорового імунітету у м. Харкові з 1998 р. проводилося серологічне обстеження зразків сироваток крові студентів перших курсів вищих навчальних закладів. За період спостереження кількість сприйнятливих до кору студентів-першкурсників коливалась від 14,0 % у 2001 р. (найвищий показник) до 7,7 % у 2004 р. (найнижчий показник) і у середньому становила 11,3 %. За результатами досліджень

проводилася селективна імунізація виявлених серонегативних до кору осіб.

Протягом тривалого часу вдавалося контролювати ситуацію й підтримувати епідемічне благополуччя. Однак, незважаючи на проведені заходи, студенти залучалися до епідемічного процесу і починаючи з 2001 р. стали найбільш ураженою групою населення у Харківській області, захворюваність студентів перевищувала захворюваність усього населення й дітей до 14 років у 2,5–4 рази [3]. У 2001 р. інтенсивний показник захворюваності студентів на кір становив 41,1 на 100 тис. студентів, у 2006 р. цей показник збільшився у 8,4 рази й досяг 347,2 на 100 тис. студентів.

Слід підкреслити, що остання епідемія кору у Харківській області характеризувалася наявністю щеплених серед тих, хто захворів. Серед студентів, які захворіли на кір у 2006 р. (останній підйом захворюваності), 27 % осіб були щеплені проти кору одноразово, 52 % захворілих мали дворазове щеплення, що свідчить, з одного боку, про зниження напруженості протикорового імунітету в групі студентів, а з іншого — про високу вірулентність циркулюючого вірусу кору у період епідемічного підйому захворюваності, 26 осіб, які захворіли на кір, раніше були щеплені на підставі негативних результатів лабораторних досліджень напруженості протикорового імунітету, у 277 захворілих студентів раніше при серологічному вивченні напруженості протикорового імунітету виявлялися захисні рівні антитіл проти вірусу кору.

Аналіз щепленості захворілих серед усього населення Харківської області за період епідемічного підйому (грудень 2005 р. — 8 міс. 2007 р.) показав, що кількість осіб, що не мали жодного щеплення, становила 177 осіб (10,6 %), 62 з них у віці до року. Осіб, що мали одне щеплення, було 285 (17,1 %), два щеплення — 530 осіб (31,9 %), невідому кількість щеплень мали 666 осіб (40,1 %), тобто теоретично із захворілих захищеними у минулому були тільки 32,0 %, що мали два щеплення. Із захворілих студентів більше 50,0 % мали по два щеплення і близько 30,0 % — одне.

Виникнення випадків кору у дворазово щеплених можна пояснити якістю проведеної вакцинації (недотримання «холодового ланцюга» при збереженні і транспортуванні вакцин, порушення правил проведення щеплення і т. п.) або недостовірністю інформації про проведення вакцинації. У зв'язку з цим необхідно підсилити контроль за організацією і проведенням профілактичних щеплень і відповідальність медичних працівників за правильність інформації про імунізацію не тільки в Харківській області, а й на державному рівні, оскільки у вищих навчальних закладах Харкова навчається багато іногородніх осіб.

Дані, подані на рис. 3, показують, що і раніше в Харківській області реєструвалась захворюваність на кір щеплених проти цієї інфекції. В різні роки питома вага щеплених серед захворілих коливалася від 46,0 % у 2006 р. до 100 % у 2003 р.

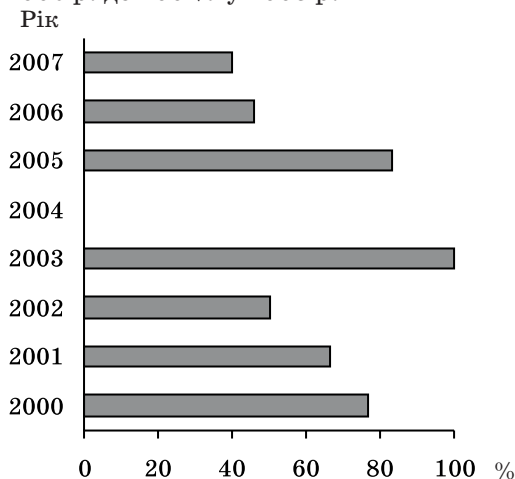


Рис. 3. Питома вага щеплених серед захворілих на кір у Харківській області за період 2000–2007 рр.

Наявність захворюваності на кір серед щеплених проти цієї інфекції та серед тих студентів, у зразках сироваток крові яких раніше визначали захисні рівні протикоро-

вих антитіл, свідчить про те, що документальні дані про щепленість населення не завжди відбивають стан імунності та захищеності населення проти кору.

Крім вивчення щепленості та імунності населення від кору нами в обмеженому епідеміологічному експерименті проведено дослідження захищеності населення від збудника кору.

*Захищеність* — специфічна властивість організму компенсувати в організмі патогенність збудника і не відповідати маніфестацією клінічних симптомів захворювання на зараження збудником інфекційної хвороби.

Визначали рівні протикорових антитіл у зразках сироваток крові 284 дітей 6-річного віку, 352 студентів до ревакцинації коровими вакцинами та після неї у терміни середнього інкубаційного періоду захворювання (10–12 днів). Встановлено, що у 23,3–25,1 % ревакцинованих спостерігалось підвищення рівнів антитіл проти вірусу кору, цих осіб можна вважати захищеними від інфекції, бо їх організм здатний виробити специфічні антитіла і елімінувати збудника з організму до маніфестації інфекції. У 72,2–81,3 % осіб напруженість протикорового імунітету не змінилась, цих осіб також можна вважати захищеними. У 10,4–13,9 % осіб у зразках сироваток крові антитіла проти вірусу кору не визначались, тому слід вважати, що при потраплянні вірусу кору до організму ці люди можуть захворіти. Цей метод оцінки стану захищеності населення дозволяє більш ретельно здійснювати патронаж тих, хто підлягає щепленню, і також дає можливість оцінювати реактогенність, імуногенність та безпеку серій вакцин, що застосовуються для імунопрофілактики. У випадках невідповідності серій вакцин вимогам, вона може бути вилучена із застосування.

Таким чином, при здійсненні імунологічного моніторингу метод оцінки рівнів протикорових антитіл у зразках сироваток крові населення, які визначаються у терміни середнього інкубаційного періоду після ревакцинації, більш точно відбиває стан захищеності населення і дозволяє своєчасно прийняти адекватне управлінське рішення у випадках ускладнення епідемічної ситуації.

### Висновки

1. Встановлено, що у сучасних умовах до епідемічного процесу кору залучається щеплене населення. Показник охоплення ще-

пленнями не завжди відповідає показнику захищеності.

2. Питома вага сприйнятливих серед населення за даними лабораторних досліджень рівнів протикорових антитіл у зразках сироваток крові не відповідає показникам захворюваності.

3. Розроблений новий метод оцінки захищеності населення за показником рівня

специфічних антитіл у зразках сироваток крові щеплених осіб у терміни середнього інкубаційного періоду після ревакцинації.

4. Для здійснення імунологічного моніторингу населення щодо кору слід вивчати стан щепленості, імунності та захищеності населення, що більш точно дозволяє прогнозувати епідемічну ситуацію і запобігти розповсюдженню інфекції.

### Список літератури

1. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. WHO, 2003. 43 p.
2. Иммунизация от болезней, имеющих значение для общественного здравоохранения. ВОЗ. Информ. бюл. 2005; 288. 3 с.
3. Чумаченко Т.А., Тонкошкур Т.И., Карлова Т.А. и др. Эпидемиологическая характеристика кори в период интенсификации эпидемического процесса. Эпидемиология, экология и гигиена: Сб. мат. 9-й итоговой регион. научн.-практ. конференции. Харьков, 2006; 2: 11–17.
4. Dhiman N., Poland G.A., Cunningham J.M. et al. Variation in measles vaccine-specific humoral immunity by polymorphism in SLAM and CD46 measles virus receptors. J. of Allergy and Clinical Immunology 2007; 120, 3: 666–672.
5. Маричев І.Л. Роль факторів довкілля у формуванні імунного статусу дитини. Дитячі інфекції 1999; 26: 186–192.
6. Кожан Н.Е. Оценка уровня заболеваемости корью и гуморального иммунитета к дифтерии, столбняку и кори в условиях измененного радиационного фона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1992. 14 с.
7. Подаваленко А.П., Чумаченко Т.О., Резніков А.П. та ін. Стан специфічного імунітету у дітей після Чорнобильської катастрофи. Довкілля та здоров'я 2005; 4 (35): 6–8.
8. Чумаченко Т.А. Принципы организации иммунологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за инфекциями, контролируруемыми иммунопрофилактикой. Эксперим. і клін. медицина 2005; 1: 114–119.

### ИМУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ В СИСТЕМЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА КОРЬЮ

Т.А. Чумаченко

Показана роль иммунологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за корью на этапе элиминации этой инфекции. Дается определение понятиям «привитость», «иммунность» и «защищенность» и роль каждого из них в иммунологическом мониторинге. Показаны преимущества оценки защищенности населения по уровню противокоревых антител, которые определяются в сроки среднего инкубационного периода после ревакцинации.

**Ключевые слова:** заболеваемость, иммуноструктура, противокоревые антитела, иммунность населения, защищенность населения, охват прививками, привитость населения.

### IMMUNOLOGIC MONITORING IN THE MEASLES EPIDEMIOLOGIC SURVEILLANCE SYSTEM

Т.А. Chumachenko

The role of the immunologic monitoring in the system of epidemiology surveillance of measles on this infection elimination stage was shown. «Vaccinated population», «population with immunity» and «protected population» were defined and role of each of them in the immunological monitoring was shown. Advantages of estimation population protection on the level of measles-blocking antibodies which were defined in the terms of the middle latent period after revaccination were shown.

**Key words:** morbidity, immune structure, measles-blocking antibodies, population with immunity, protected population, vaccination coverage, vaccinated population.

Поступила 29.05.08

## ПЕДІАТРІЯ

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
АНТИЦИТОКИНОВЫХ СВОЙСТВ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА  
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*В.Г. Чернуский, Ю.В. Одинец, И.Л. Дикий, А.Д. Морозова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Показаны *in vitro* антицитокиновые свойства препарата метилксантинового ряда «Пентоксифиллин» (трентал), которые заключаются в ингибировании продукции сенсибилизированными Т-лимфоцитами, полученными от детей, больных бронхиальной астмой, цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4, относящихся к фракции F<sub>1</sub>, определяющей патогенез и тяжесть течения БА у детей.

**Ключевые слова:** *бронхиальная астма, дети, пентоксифиллин, цитокины, сенсибилизированные Т-лимфоциты, аутоантитела.*

Бронхиальная астма (БА) у детей относится к хроническим заболеваниям бронхолегочной системы [1, 2]. По данным ВОЗ, заболеваемость и смертность от данного заболевания неуклонно растут, причины чего остаются неизвестными. До сих пор некоторые вопросы классификации, этиологии и патогенеза БА спорны, что подтверждается отсутствием окончательного определения данного заболевания, а наиболее распространенные варианты определения вызывают много критических замечаний [3, 4].

Показано, что при легком течении БА патогенетические механизмы реализуются через тучные клетки, базофилы с высвобождением медиаторов (гистамина, серотонина, лейкотриенов, тромбоксана и др.), что определяет раннюю фазу хронического аллергического воспаления [4]. При среднетяжелом и тяжелом течении БА у детей развитие хронического аллергического воспаления связывают с инфильтрацией бронхолегочных структур эозинофилами и Т-лимфоцитами. Последние в результате сенсибилизации к бронхолегочным антигенам продуцируют ряд провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4, относящихся к фракции F<sub>1</sub>, определяющей патогенез и тяжесть течения заболевания [5].

У детей, больных БА, при реализации поздней фазы хронического аллергическо-

го воспаления заболевание приобретает более тяжелое рецидивирующее течение с преимущественным поражением бронхов мелкого калибра, приводя к формированию бронхиальной гиперреактивности. Необходимо отметить, что ранняя фаза хронического аллергического воспаления развивается, как правило, самостоятельно либо при использовании симпатомиметиков, тогда как при поздней фазе они не влияют на продукцию ансамблем эффекторных клеток провоспалительных цитокинов. Отсутствие эффекта от последних и необходимость применения глюкокортикоидов лишь подтверждают ведущую патогенетическую роль поздней фазы при среднетяжелом и тяжелом течении БА у детей [4, 6].

Используя пофракционное разделение цитокинов на фракции F<sub>1</sub> и F<sub>2</sub> сенсибилизированных Т-лимфоцитов, полученных от детей, больных БА, методом дискэлектрофореза в полиакриламидном геле, можно не только оценить степень их продукции в культуральной жидкости и сыворотке крови, но и провести оценку эффективности влияния на них различных лекарственных препаратов [3, 6].

Разработанный и предложенный Международным консенсусом и приказом МОЗ Украины № 767 протокол ступенчатой терапии БА у детей не обеспечивает развития

стойкой клинико-лабораторной ремиссии и приостановления прогрессирования морфологических изменений в бронхолегочной системе у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА. Это обусловлено тем, что препараты, входящие в данный протокол, не способны полностью нивелировать патогенетический потенциал эффекторных клеток по продукции цитокинов, оказывающих бронхоконстрикторное действие [2, 7]. В связи с этим в последнее время особое внимание уделяется поискам препаратов, оказывающих антицитокиновое действие, направленное на блокирование синтеза и продукции эффекторными клетками цитокинов, участвующих в патогенезе заболевания [8, 9].

Целью настоящей работы явилось обоснование использования пентоксифиллина, обладающего антицитокиновыми свойствами, в комплексной терапии БА у детей.

**Материал и методы.** Проведено исследование на антицитокиновую активность *in vitro* препарата производного метилксантинового ряда «Пентоксифиллин» (трентал) у 51 ребенка, больного БА, в возрасте от 5 до 14 лет в периоде обострения: 29 детей со среднетяжелым течением заболевания, 22 — с тяжелым. Группу сравнения составили 15 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет.

Пофракционное разделение цитокинов сенсibilизированных Т-лимфоцитов, полученных от 51 ребенка со среднетяжелым и тяжелым течением БА, в культуральной жидкости и сыворотке крови под действием специфических бронхолегочных антигенов без добавления 2 % раствора пентоксифиллина и с его добавлением проводили методом дискэлектрофореза в полиакриламидном геле по Р.В. Петрову [5].

Т-лимфоциты, полученные из 5 мл венозной крови детей, больных БА, и интактные, полученные от здоровых детей, инкубировали в питательной среде 199 в течение 24 часов при 37 °С в стерильных флаконах. В одни флаконы, содержащие 0,3 мл Т-лимфоцитов и 10 мл питательной среды 199, в качестве митогена добавляли ФГА, липополисахаридные антигены бронхов и легочной ткани из расчета 0,03 г/л соответственно. В другие стерильные флаконы к инкубированному в питательной среде 199 Т-лимфоцитам наряду с данными антигенами добавляли 2 % раствор пентоксифиллина из расчета 0,05 мл на 1 мл питательной среды 199. Через 24 часа инкубации содержимое флаконов осаждали центрифугированием при 50 с<sup>-1</sup> в течение 10 мин, после чего над-

осадочную жидкость концентрировали, диализовали 12 часов против дистиллированной воды и 12 часов против среды Игла-МЭМ и использовали в различных тестах.

В качестве контроля во всех исследованиях использовали надосадочную жидкость от инкубированных без антигенов Т-лимфоцитов здоровых детей [5].

Количественное определение аутоантител к цитокинам сенсibilизированных Т-лимфоцитов в сыворотке крови у детей, больных БА, определяли методом фотометрического определения аутоантител по В.В. Квирикадзе [10].

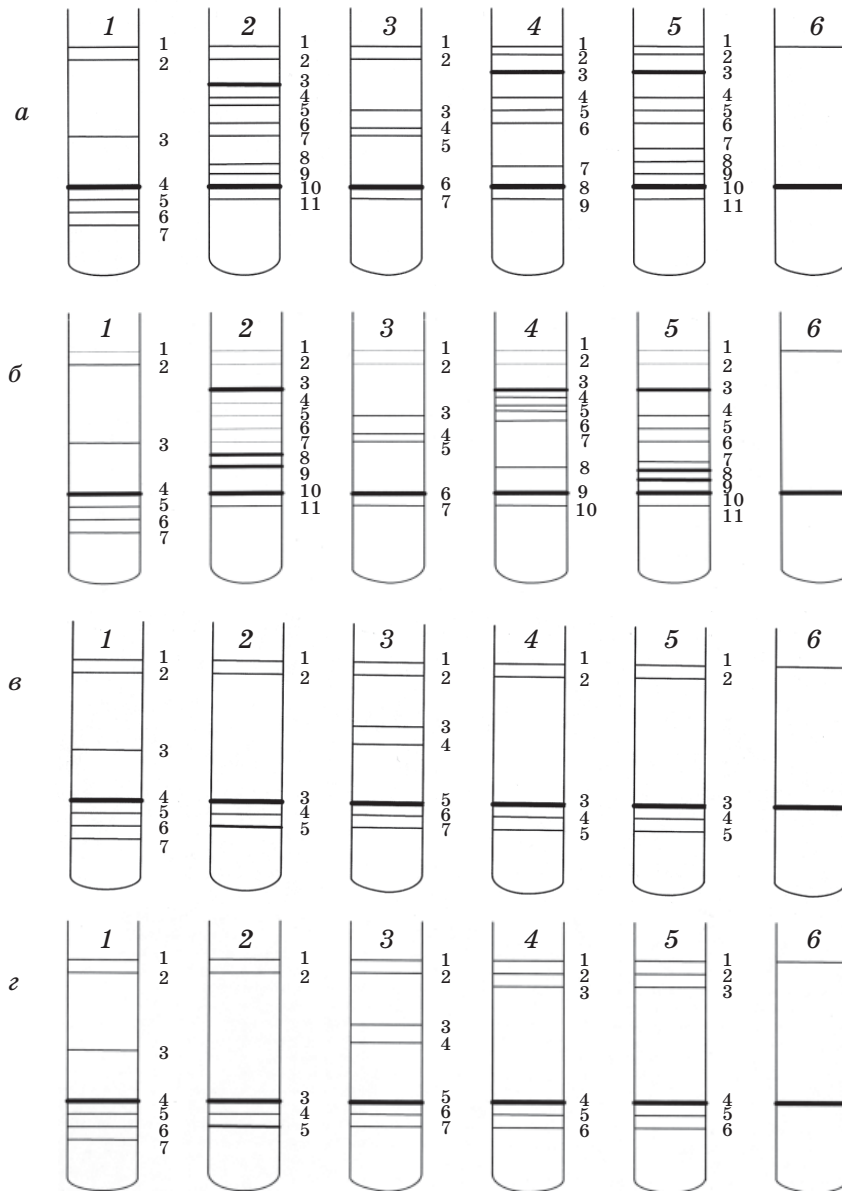
Результаты исследования подвергнуты математическому анализу с определением среднеарифметических величин ( $M$ ), среднего отклонения от средней ( $m$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\alpha$ ), степени достоверности различия ( $p$ ) по таблице Стьюдента [11].

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты оценивали путем сопоставления дискэлектрофореграмм цитокинов Т-лимфоцитов в полиакриламидном геле, инкубированных с ФГА, липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани, с дискэлектрофореграммами цитокинов Т-лимфоцитов, инкубированных с данными антигенами, с добавлением 2 % раствора пентоксифиллина из расчета 0,05 мл на 1 мл питательной среды 199 (рисунок, а-г).

При среднетяжелом и тяжелом течении БА отмечается повышенная продукция цитокинов Т-лимфоцитов на ФГА, липополисахаридные антигены бронхов и легочной ткани с появлением полос цитокинов 8 и 9, соответствующих ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4, в культуральной жидкости и сыворотке крови, что указывает на их участие в патогенезе заболевания [6].

Как видно из данных рисунка, в, г, при среднетяжелом и тяжелом течении БА не отмечается продукции цитокинов 8 и 9, соответствующих ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4, Т-лимфоцитами на ФГА, липополисахаридные антигены бронхов и легочной ткани при инкубации их с 2 % раствором пентоксифиллина в питательной среде 199. Это может указывать на ингибирующий эффект пентоксифиллина на продукцию *in vitro* данных цитокинов Т-лимфоцитами.

В подтверждение этого положения определяли аутоантитела в сыворотке крови к цитокинам сенсibilизированных Т-лимфоцитов методом фотометрического определения антител [10] у 51 ребенка, больного БА



Спектр дискфореграмм цитокинов Т-лимфоцитов детей, больных БА, среднетяжелое и тяжелое течение, период обострения без инкубации с пентоксифиллином и после ее проведения: *а* — среднетяжелое течение; *б* — тяжелое; *в* — среднетяжелое после инкубации с пентоксифиллином; *г* — тяжелое после инкубации с пентоксифиллином; 1 — у здорового ребенка; 2 — сыворотки крови ребенка, больного БА; 3 — цитокины Т-лимфоцитов, культивированных с ФГА; 4 — культивированных с АГБ; 5 — культивированных с АГЛ; 6 — контроль (альбумин); 1–11 — номера полос

в периоде обострения, и у 15 здоровых детей (таблица).

Для исследования использовали цитокины Т-лимфоцитов, инкубированных в стерильных флаконах в питательной среде 199 в течение 24 часов при 37 °С с митогеном ФГА, липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани, и цитокины Т-лимфоцитов, инкубированных в стерильных флаконах при тех же параметрах с дан-

ными антигенами, но с добавлением в стерильные флаконы к Т-лимфоцитам 2 % раствора пентоксифиллина из расчета 0,05 мл на 1 мл питательной среды 199.

Как видно из данных таблицы, у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА определяются положительные значения аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов, активированных липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани. При

Количество аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов, активированных бронхолегочными антигенами без добавления пентоксифиллина и с его добавлением, в крови детей, больных БА в периоде обострения ( $X \pm Sx$ )

Течение БА	Кол-во детей	Антиген			
		бронхов	легочной ткани	бронхов + пентоксифиллин	легочной ткани + пентоксифиллин
Средней тяжести (III степень)	29	$0,232 \pm 0,036^*$ $E_x = -0,53$	$0,316 \pm 0,043^*$ $E_x = -0,42$	$0,028 \pm 0,003$ $E_x = 0,39$	$0,034 \pm 0,007$ $E_x = 0,48$
Тяжелое (IV степень)	22	$0,317 \pm 0,043$ $E_x = 0,37$	$0,436 \pm 0,062$ $E_x = 0,41$	$0,035 \pm 0,006$ $E_x = 0,45$	$0,049 \pm 0,008$ $E_x = 0,36$
Здоровые дети	15	$0,023 \pm 0,003$	$0,035 \pm 0,007$	$0,021 \pm 0,004$	$0,033 \pm 0,005$

Примечания: 1. \*  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении с показателем группы здоровых детей.

2. Qф (показатель иммунных агрегатов) в ед. опт. плотн.: 0,0040–0,1236 — отрицательная реакция; 0,1634–0,6411 — положительная реакция; 0,1237–0,1633 — слабо положительная реакция; 0,6412–1,4248 — резко положительная реакция.

3.  $E_x$  — показатель нормальности распределения выборки ( $E_x = 0$ ).

определении аутоантител в сыворотке крови у этих детей к цитокинам Т-лимфоцитов, активированных липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани, с добавлением в начале инкубации 2 % раствора пентоксифиллина выявлено отрицательное значение аутоантител к цитокинам Т-лимфоцитов. Это подтверждает ингибирующий эффект пентоксифиллина *in vitro* на продукцию цитокинов Т-лимфоцитов детей, больных БА.

Механизм такого ингибирующего эффекта продукции цитокинов Т-лимфоцитов детей, больных БА, связан, по-видимому, с блокирующим действием пентоксифиллином высокомолекулярных форм ФДЭ и накоплением цАМФ в эффекторных клетках, в том числе и в Т-лимфоцитах [7, 12].

Все перечисленное дает основание для включения препарата производного метилксантинового ряда «Пентоксифиллин» (трентал) в комплексную терапию детей, больных БА со среднетяжелым и тяжелым течением.

### Список литературы

1. Бонадича Н.В., Рогальский Г.О., Рибина Т.В. Проведения ступінчатої терапії бронхіальної астми у дітей з урахуванням глибини імунопатії. *Соврем. педиатрия* 2005; 4: 45–46.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы. Совместный доклад Нац. ин-та сердца, легких, крови (США) и ВОЗ: 1992 г., март. Пульмонология (приложение) 1996. 165 с.
3. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Мед, 2006. 687 с.
4. Маянский Д.Н. Патогенез бронхиальной астмы. *Тер. архив* 1995; 67, 12: 77–80.
5. Петров Р.В. Клиническая иммунология и аллергология: Монография. М.: Медицина, 1990; 3. 367 с.
6. Лобкова Ю.С., Калинина Н.М., Лобкова О.С., Сысоева К.Ю. Цитокиновый профиль как критерий оценки специфической иммунотерапии atopических аллергических заболеваний. *Иммунология* 1999; 2: 35–38.

7. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Критле И.Э. Цитокины. Гематология и трансфузиология 2000; 4: 45–48.
8. Кришка М., Кристова В. Пентоксифиллин — фармакологически разностороннее вещество. Словакофарма ревью: Сб. научн. мед. статей, 1998; 8 (2): 41–46.
9. Куба Д. Влияние пентоксифиллина на иммунную систему. Словакофарма ревью: Сб. научн. мед. статей, 1996; 1 (1): 16–19.
10. Количественное определение антител в крови: Метод. рекомендации МЗ СССР, ГИСК им. Л.В. Тарасевича; Сост. В.В. Квирикадзе, Ю.Л. Захарьин, Т.В. Каландадзе. М., 1984: 1–9.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия: Монография. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
12. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: Справочное руководство. М.: Медицина, 1996. 176 с.

#### ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ АНТИЦИТОКІНОВИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПЕНТОКСИФІЛІНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

**В.Г. Чернуський, Ю.В. Одінець, І.Л. Дікий, Г.Д. Морозова**

Показано *in vitro* антицитокінові властивості препарату метилксантинового ряду «Пентоксифілін» (трентал), які полягають в інгібуванні продукції сенсibilізованими Т-лімфоцитами, вилученими від дітей, хворих на бронхіальну астму, цитокінів ФНО- $\alpha$  і ІЛ-4, які належать до фракції F<sub>1</sub>, що визначає патогенез та тяжкість перебігу бронхіальної астми у дітей.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, пентоксифілін, цитокіни, сенсibilізовані Т-лімфоцити, аутоантитіла.

#### THE SUBSTANTIATION OF USING ANTICYTOKINE PROPERTIES OF PENTOXIFYLIN IN THE COMPLEX THERAPY OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

**V.G. Chernusky, Yu.V. Odinez, I.L. Dikiy, A.D. Morozova**

*In vitro* anticytokine properties of methylxanthine medication pentoxifylin (trental) were shown. They consist in the product inhibition with sensitized T-lymphocytes that are received from children with atopic bronchial asthma, cytokines TNF- $\alpha$  and IL-4, that related to fraction F<sub>1</sub>. This fraction fixes the pathogenesis and heaviness of bronchial asthma in children.

**Key words:** bronchial asthma, children, pentoxifylin, cytokines, sensitized T-lymphocytes, autoantibodies.

Поступила 02.04.08

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ПРОФІЛАКТИЧНИМ ЛІКУВАННЯМ СИФІЛІСУ В НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

*Т.М. Клименко, І.П. Пасічник\**

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

*\*Харківський національний медичний університет*

Подано результати досліджень особливостей лейкоцитарної формули крові, стану клітинної та гуморальної ланок імунітету, продукції цитокінів при народженні та протягом неонатального періоду у дітей, які отримали профілактичне лікування сифілісу.

**Ключові слова:** імунна реактивність, неонатальний період, новонароджені, профілактичне лікування, сифіліс.

В неонатальному періоді відбуваються кардинальні зміни, які відображають компенсаторно-адаптивні процеси імунної перебудови в організмі новонародженого протягом адаптації [1]. Поряд із нервовою та ендокринною системами імунна система є інтегруючою та відповідальною за збереження сталості внутрішнього середовища організму плоду та новонародженого в умовах стресу та високого антигенного навантаження під час пологів та в неонатальному періоді [2, 3]. Аналіз стану імунної системи є одним із напрямків, який дозволяє прогнозувати адаптацію дитини [4]. Це зумовило вивчення особливостей стану імунної реактивності при народженні та протягом неонатального періоду у дітей, які отримали профілактичне лікування сифілісу (ПЛС).

Мета дослідження — визначення особливостей лейкоцитарної формули крові, реагування клітинної і гуморальної ланок імунітету, продукції цитокінів у новонароджених, які отримали ПЛС в неонатальному періоді.

**Матеріал і методи.** Із урахуванням соціальної адаптованості, стану здоров'я, наявності сифілісу та адекватності проведеного профілактичного лікування під час вагітності в матерів, гестаційного віку новонароджених та особливостей перебігу неонатального періоду було сформовано дві основні групи спостереження. До 1-ї (основної) групи увійшло 237 немовлят, які народилися від матерів із сифілісом в анамнезі, не мали клініко-серологічних ознак раннього природженого сифілісу та отримали профі-

лактичне лікування в неонатальному періоді; до 2-ї (контрольної) — 27 здорових доношених новонароджених від здорових матерів без будь-яких венеричних хвороб, які мали нормальний перебіг вагітності та пологів. Клініко-лабораторні дані цих дітей ставали контролем для порівняння показників дітей основної групи спостереження.

Новонародженим, які отримали ПЛС в неонатальному періоді, проведена оцінка стану імунної реактивності при народженні та на 7-му–10-ту добу життя на підставі дослідження та аналізу показників рівнів гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів, лейкоцитарної формули крові з обчисленням гематологічних індексів, визначення вмісту CD<sup>+</sup>-клітин (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>), рівнів імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG), цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-4) у сироватці крові. Імунологічні дослідження виконували згідно з Інструкціями [5] щодо використання реагентів при проведенні наукових досліджень.

Одержані дані оброблено статистично. Для чисельного подання результатів використовували медіану та середнє значення як міру положення, стандартне відхилення та квартилі як міру розсіювання, мінімальне та максимальне значення як показники розмаху вибірки. Для визначення відмінностей між групами застосовували методи непараметричної статистики: критерій Манна-Уїтні — для оцінки вірогідності відмінностей між групами, критерій Уїлкоксона — для оцінки внутрішньогрупової динаміки.

**Результати та їх обговорення.** Одержані дані дозволили дійти висновку про характер гематологічних змін у дітей груп спосте-

реження протягом раннього періоду постнатальної адаптації.

При народженні та протягом неонатального періоду всі показники клінічного аналізу крові та гематологічних індексів дітей контрольної групи знаходилися в межах вікових норм [6]. Основна частина варіації показників клінічного аналізу крові та гематологічних індексів знаходилася в інтервалі від 25 до 75 центилів із центральною тенденцією в медіані.

У дітей основної групи при народженні всі показники клінічного аналізу крові знаходилися в межах вікових норм, але діти, які отримали ПЛС, мали вірогідні ( $p < 0,05$ ) відмінності від дітей контрольної групи по таких показниках клінічного аналізу крові, як рівень гемоглобіну (203 г/л), гематокрит (0,62), рівень еритроцитів ( $6,0 \cdot 10^9$ /л), лейкоцитів ( $12,0 \cdot 10^{12}$ /л), нейтрофілів (65 %) ( $p < 0,01$ ). Діти основної групи при народженні мали лабораторні ознаки поліцитемічного синдрому. Розмах вибірки показників гемоглобіну у дітей основної групи при народженні становив від 142,0 до 224,6 г/л. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 195 до 211 г/л із центральною тенденцією в медіані 203 г/л. Розмах вибірки показників гематокриту у дітей основної групи при народженні становив від 0,51 до 0,78. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 0,58 до 0,67 із центральною тенденцією в медіані 0,62. Розмах вибірки показників еритроцитів у дітей основної групи при народженні — від  $3,8 \cdot 10^9$ /л до  $8,6 \cdot 10^9$ /л. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від  $5,7 \cdot 10^9$ /л до  $6,4 \cdot 10^9$ /л із центральною тенденцією в медіані  $6,0 \cdot 10^9$ /л. Вірогідно вищі рівні гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів у дітей основної групи при народженні свідчили про інтенсивний еритропоез у відповідь на внутрішньоутробну гіпоксію, яка була діагностована пренатально. Динаміка показників клінічного аналізу крові з моменту народження та протягом неонатального періоду у дітей, які отримали ПЛС, характеризувалася поступовим вірогідним ( $p < 0,05$ ) зниженням рівня гемоглобіну до 178 г/л, еритроцитів — до  $5,3 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитів — до  $9,8 \cdot 10^{12}$ /л за рахунок зменшення рівня нейтрофілів до 53 %, підвищення рівня лімфоцитів до 35 %. Зміни рівнів моноцитів та еозинофілів не мали вірогідних ( $p > 0,05$ ) відмінностей від показників контрольної групи. У дітей, які отримали ПЛС, на відміну від дітей контрольної групи на 7-му–10-ту до-

бу тенденція до фізіологічного перехрещення у лейкоцитарній формулі була менше виражена. Згідно з результатами математичного прогнозування очікуваного строку фізіологічного перехрещення у дітей основної групи воно відбулося на 17-й день життя, а у дітей контрольної групи — на 13-й.

Аналіз динаміки показників вмісту CD<sup>+</sup>-клітин у сироватці крові протягом неонатального періоду в новонароджених груп спостереження виявив відсутність достовірно значущих відмінностей серед дітей обох груп.

При аналізі гуморальної ланки імунітету встановлено, що у дітей контрольної групи рівні імуноглобулінів при народженні та протягом неонатального періоду відповідали віковим нормам. Діти, які отримали ПЛС в неонатальному періоді, при народженні мали рівень IgM (0,3 г/л) вірогідно ( $p < 0,01$ ) більший, ніж показник контрольної групи (0,07 г/л). Розмах вибірки показників IgM дітей основної групи при народженні становив від 0,2 до 0,8 г/л. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 0,3 до 0,4 г/л із центральною тенденцією в медіані 0,3 г/л. Рівень IgG (22,4 г/л) в дітей основної групи при народженні був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий, ніж показник контрольної групи (11,61 г/л). Розмах вибірки показників IgG дітей основної групи при народженні становив від 15,1 до 36,8 г/л. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 19,2 до 26,3 г/л із центральною тенденцією в медіані 22,4 г/л. Підвищення рівня IgM до 0,3 г/л на початкових стадіях імунної відповіді, без явних клінічних ознак інфекційного процесу, відобразило активацію первинної імунної відповіді внаслідок антигенної стимуляції плоду. Підвищений рівень IgG (22,4 г/л) при народженні розцінено як наслідок активної трансфузії антитіл класу G від матері. Показник рівня IgA (0,03 г/л) при народженні у дітей основної групи знаходився в межах вікових норм і не мав вірогідних відмінностей від показника контрольної групи (0,05 г/л). На 7-му–10-ту добу життя спостерігалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження показників рівня IgM та IgG відносно вікових норм. Розмах вибірки показників рівня IgM дітей основної групи на 7-му–10-ту добу становив від 0,1 до 0,5 г/л, центральна тенденція — в медіані 0,2 г/л. Розмах вибірки показників IgG дітей основної групи на 7-му–10-ту добу становив від 12,2 до 22,4 г/л. Основна частина варіації знаходилася в інтер-

валі від 14,5 до 18,4 г/л з центральною тенденцією в медіані 16,8 г/л. Враховуючи підвищену концентрацію рівня IgM та IgG у сироватці крові при народженні, відсутність клінічних ознак гострого інфекційного процесу, вірогідне зниження рівня IgM та IgG на 7-му–10-ту добу, особливості гуморальної відповіді були розцінені як ранній старт імунної системи внаслідок антигенної стимуляції плоду на тлі адекватного ПЛС.

Особливості продукції цитокинів у період ранньої адаптації вивчали шляхом визначення рівня TNF- $\alpha$  та IL-4 у сироватці крові дітей груп спостереження при народженні та на 7-му–10-ту добу життя. У контрольній групі дітей при народженні у сироватці крові рівень прозапального цитокину TNF- $\alpha$  (18,6 пг/мл) був вірогідно ( $p < 0,01$ ) вищий, ніж рівень протизапального IL-4 (12,1 пг/мл). Розмах вибірки показників TNF- $\alpha$  дітей контрольної групи при народженні становив від 8,89 до 34,80 пг/мл. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 13,9 до 29,4 пг/мл з центральною тенденцією в медіані 18,6 пг/мл. Розмах вибірки показників IL-4 дітей контрольної групи при народженні становив від 4,6 до 17,5 пг/мл. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 10,4 до 15,0 пг/мл із центральною тенденцією в медіані 12,1 пг/мл. У дітей, які отримали ПЛС, при народженні рівень прозапального цитокину TNF- $\alpha$  у сироватці крові (14,35 пг/мл) був невірогідно ( $p > 0,05$ ) менший, ніж рівень протизапального IL-4 (14,7 пг/мл). Розмах вибірки показників TNF- $\alpha$  дітей основної групи при народженні становив від 5,1 до 182,6 пг/мл. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 12,3 до 20,67 пг/мл із центральною тенденцією в медіані 14,35 пг/мл. Розмах вибірки показників IL-4 дітей основної групи при народженні становив від 9,5 до 42,5 пг/мл. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 13,0 до 15,9 пг/мл із центральною тенденцією в медіані 14,7 пг/мл. На 7-му–10-ту добу життя у дітей контрольної групи рівень TNF- $\alpha$  (36,5 пг/мл) вірогідно ( $p < 0,01$ ) збільшився та паралельно з цим вірогідно ( $p < 0,01$ ) збільшився рівень IL-4 (17,84 пг/мл), що сприяло запобіганню розвитку системної запальної реакції. Розмах вибірки показників TNF- $\alpha$  у дітей контрольної групи на 7-му–10-ту добу був від 15,64 до 94,2 пг/мл. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 27,19 до 51,7 пг/мл з центральною тенденцією в медіані 36,5 пг/мл. Роз-

мах вибірки показників IL-4 у дітей контрольної групи на 7-му–10-ту добу становив від 9,5 до 33,9 пг/мл. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 11,0 до 19,7 пг/мл з центральною тенденцією в медіані 17,84 пг/мл. У дітей, які отримали ПЛС в неонатальному періоді, на 7-му–10-ту добу життя збільшення рівня TNF- $\alpha$  до 14,72 пг/мл було невірогідним ( $p > 0,05$ ), так само, як і збільшення рівня IL-4 до 15,0 пг/мл. Розмах вибірки показників TNF- $\alpha$  у дітей основної групи на 7-му–10-ту добу становив від 6,23 до 203,80 пг/мл. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 9,81 до 25,05 пг/мл з центральною тенденцією в медіані 14,72 пг/мл. Розмах вибірки показників IL-4 у дітей основної групи на 7-му–10-ту добу становив від 8,4 до 26,6 пг/мл. Основна частина варіації знаходилася в інтервалі від 11,5 до 17,5 пг/мл з центральною тенденцією в медіані 15,0 пг/мл. Особливість продукції цитокинів у дітей, які отримали ПЛС в неонатальному періоді, на ранніх стадіях імунної відповіді свідчила про функціональну незрілість неонатальних моноцитів до секреції фактора некрозу пухлин.

#### Висновки

Особливості стану імунної реактивності протягом раннього періоду адаптації у дітей, які отримали профілактичне лікування сифілісу таке: лабораторні ознаки поліцитемічного синдрому, більш пізній, ніж у здорових немовлят, строк фізіологічного перехрещення у лейкоцитарній формулі крові, підвищення при народженні та зниження протягом неонатального періоду рівнів імуноглобулінів M та G, недостатня продукція фактора некрозу пухлин у процесі розпізнавання та представлення антигенів макрофагами протягом раннього періоду адаптації. У новонароджених, які народилися від матерів із сифілісом в анамнезі, отримали профілактичне лікування сифілісу, в неонатальному періоді адаптаційні реакції фагоцитарної ланки були виражені менше, ніж у дітей контрольної групи, що, можливо, зумовлено меншим рівнем контамінації коковою флорою на тлі адекватного профілактичного лікування пеніциліном. Враховуючи роль соціальних і перинатальних факторів у формуванні здоров'я дитини, особливості стану імунної реактивності в неонатальному періоді, результати досліджень фізичного, нервово-психічного розвитку та стану здоров'я дітей протягом 3 років життя [7, 8], необхідні подальші дослід-

ження стану імунної реактивності дітей, які в неонатальному періоді отримали профілактичне лікування сифілісу, з метою під-

вищення ефективності медичної допомоги дітям із соціопатичних сімей при подальшому амбулаторному спостереженні.

#### Список літератури

1. Актуальные проблемы неонатологии; Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. 446 с.
2. Володин Н.Н., Дегтярёва М.В., Дегтярёв Д.Н. и др. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии. Педиатрия 2004; 3: 56–60.
3. Фьоклін В.О., Кожем'яка А.І., Сиренко Т.В. та ін. Клініко-імуннологічні особливості внутрішньоутробної пневмонії у новонароджених з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС. Педиатрия на пороге третьего тысячелетия: Сб. научн. работ, посвященный 85-летию профессора Е.М. Витебского. Донецк, 2007: 100–105.
4. Годованець Ю.Д. Особливості імунобіологічної адаптації у новонароджених дітей за умов перинатальної патології. Мат. наук. симпозіуму «Актуальні проблеми неонатології». Судак, 2006: 66–74.
5. Инструкции по использованию реагентов ProCon IL-4, ProCon TNF-α для научных исследований. СПб., 2006. 2 с.
6. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: Наказ МОЗ України від 20.03.08 № 149. К., 2008. 84 с.
7. Пасічник І.П. Особливості постнатальної адаптації новонароджених групи ризику з уродженого сифілісу. Здоровье ребенка 2008; 4: 118–121.
8. Пасічник І.П. Соматичне здоров'я та фізичний і нервово-психічний розвиток дітей з профілактичним лікуванням сифілісу в неонатальному періоді. Медицина и ... 2008; 2 (20): 75–78.

#### ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ СИФИЛИСА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

*Т.М. Клименко, И.П. Пасечник*

Представлены результаты исследований особенностей лейкоцитарной формулы крови, состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета, продукции цитокинов при рождении и в неонатальном периоде у детей, которые получили профилактическое лечение сифилиса.

**Ключевые слова:** *иммунная реактивность, неонатальный период, новорожденные, профилактическое лечение, сифилис.*

#### IMMUNOLOGIC REACTIVITY FEATURES OF NEWBORNS WHO HAD PREVENTIVE TREATMENT OF LUES

*Т.М. Klіmenko, І.Р. Pasіchnyk*

The results of leukocytogram, humoral and cell-mediated immunity, cytokine production features of newborns, who had preventive treatment of lues during neonatal period, have been given.

**Key words:** *immunologic reactivity, neonatal period, newborns, preventive treatment, lues.*

*Поступила 10.06.08*

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

### ВЛИЯНИЕ МИКРОСОЦИАЛЬНЫХ, ИНДИВИДУАЛЬНО-ЛИЧНОСТНЫХ И ЭКЗОГЕННО-ОРГАНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТОКСИКОМАНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*В.И. Пономарёв*

*Харьковский национальный медицинский университет*

В целях изучения роли микросоциальных, индивидуально-личностных и экзогенно-органических факторов в формировании клиники и течения ингаляционной токсикомании вследствие употребления летучих органических соединений обследовано 100 детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет. При анализе преморбидного и морбидного периодов у детей и подростков с ингаляционной токсикоманией летучими органическими соединениями показано, что в данной группе больных преобладает действие следующих факторов: неполная семья, а в случае наличия обоих родителей — асоциальная семья; высокая распространенность хронического алкоголизма среди членов семьи; дисгармоничное воспитание по типу гипоопеки, жестоких взаимоотношений, эмоционального отвержения; преобладающие эпилептоидный и неустойчивый типы акцентуации; высокая частота экзогенно-органических поражений ЦНС (анте- и постнатальных), хронических соматических заболеваний; нервно-психические расстройства в детско-подростковом возрасте.

**Ключевые слова:** микросоциальные, индивидуально-личностные и экзогенно-органические факторы, дети и подростки, ингаляционная токсикомания, летучие органические соединения.

Социальная и медицинская значимость проблем, связанных с употреблением психоактивных веществ, в том числе и летучих растворителей, в настоящее время имеет тенденцию к возрастанию и является очень актуальной для современной медицинской науки [1, 2]. Многие авторы в исследованиях указывают на то, что злоупотребление летучими растворителями служит «трамплином», «входными воротами» для формирования других разновидностей зависимости от психоактивных веществ [3–5].

Учитывая то что злоупотребление летучими растворителями является одной из самых неблагоприятных форм аддиктивного поведения, приводящей к социальной, нравственной и биологической деструкции личности человека, особенно остро встает проблема как изучения основных форм, мотивационных механизмов злоупотребления, коморбидной патологии, так и разра-

ботки длительных посттерапевтических реабилитационных программ.

Очень важной проблемой, которая затрагивается в исследованиях ингаляционных токсикоманий, являются изменения личности. По мнению одних авторов, неясно, являются ли изменения личности заострением преморбидных особенностей, или же само злоупотребление способствует их проявлению, переводя скрытые акцентуации характера в явные [6]. Авторы [7] считают, что с самого начала употребления ингалянтов у детей и подростков возникают своеобразные изменения характера, укладывающиеся в рамки психопатоподобного поведения.

Употребление летучих растворителей возникает как одно из проявлений делинквентности, а в более широком смысле — девиантного поведения. Диапазон сопровождающих его расстройств весьма широк —

от безобидных прогулов в школе до тяжелых криминальных эксцессов. Трансформация так называемого токсикоманического поведения в клинический вариант психофизиологической зависимости обусловлена совокупным действием ряда факторов: микросоциального, клиничко-биологического и личностного. На новом этапе злоупотребления токсическими веществами меняются структура девиантного поведения подростков, соотношение его форм, мотивация приема дурманящих средств [8].

Целью данного исследования явилось изучение роли микросоциальных, индивидуально-личностных и экзогенно-органических факторов в формировании клиники и течения ингаляционной токсикомании у детей и подростков.

**Материал и методы.** Объектом исследования были 100 детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет, находящихся на обследовании и лечении в детских и подростковом отделениях Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3 по поводу ингаляционной токсикомании летучими органическими соединениями.

В работе использованы следующие методы исследования: клиничко-анамнестический, клиничко-психопатологический методы и патохарактерологический диагностический опросник (ПДО).

**Результаты и их обсуждение.** Структура родительской семьи у обследованных больных представлена в табл. 1. Среди обследованного контингента больных преобладали дети и подростки из неполной семьи (55 %) и больные, у которых отсутствовали родители (19 %), что являлось дополнительным свидетельством роли семьи в формировании ингаляционной токсикомании.

*Таблица 1. Структура родительской семьи у обследованных больных*

Структура семьи	Кол-во больных	
	абс.	%
Полная	14	14
Условно полная (отчим, мачеха)	12	12
Неполная	55	55
Отсутствие родителей	19	19
Всего	100	100

Условно полная и полная семья встречались приблизительно с одинаковой частотой. В 95 % случаев неполная семья была

представлена только матерью и детьми. Существенную роль играл характер взаимоотношений в семье (табл. 2).

*Таблица 2. Типы родительских семей*

Характер взаимоотношений	Кол-во семей	
	абс.	%
Гармоничные	10	12,3
Конфликтные	45	55,6
Асоциальные	26	32,1
Всего	81	100

При анализе взаимоотношений в полных и условно полных (проживание с отчимом, мачехой) семьях определено, что значительно преобладали семьи с конфликтными взаимоотношениями (55,6 %), немного меньше (32,1 %) асоциальных семей. Асоциальность родителей выражалась в основном алкоголизмом, бродяжничеством одного или обоих родителей, криминальными тенденциями, наличием судимостей. Более низкий удельный вес асоциальных семей объяснялся лишением родителей родительских прав и тем, что дети проживали вне семьи (интернаты, приюты, опекуны).

Изучая распространенность алкоголизма среди членов семей, мы выявили, что у 68 % детей и подростков оба родителя или один из них (отец, отчим, мать) страдали алкоголизмом. У 9 % детей и подростков родители злоупотребляли наркотическими веществами. Можно предположить, что алкоголизм родителей более существенно влиял на возникновение выраженных нарушений поведения и, как следствие, на приобщение к ингалянтам.

При изучении особенностей воспитания детей и подростков, употребляющих летучие растворители ингаляционным путем, получены следующие результаты. Частота встречаемости различных типов воспитания представлена в табл. 3.

Преобладающим типом воспитания было дисгармоничное воспитание по типу гипоопеки (42,0 %), жестоких отношений (14,0 %) и эмоционального отвержения (16,0 %). Доминирующие типы воспитания объединяло исключение подростка из сферы интересов семьи. Подростки были либо предоставленными самим себе, либо активно игнорировались родителями в быту. В условиях воспитания по типу жестоких взаимоотношений со стороны родителей широко практиковались такие меры «воздейст-

Таблиця 3. Типи виховання обстежених хворих

Тип виховання	Кол-во хворих	
	абс.	%
Гармоничне	10	10
Гипоопека	42	42
Гиперпротекція	4	4
Активне привчання	6	6
Конфліктні стосунки	8	8
Жорстокі стосунки	14	14
Емоційне відхилення	16	16
Всього	100	100

вия», як избиение, расправы, издевательское отношение, применявшееся без повода или за мелкие нарушения дисциплины, что способствовало раннему возникновению характерологических, а при длительном воздействии и патохарактерологических реакций активного и реже пассивного протеста, синдромов уходов и бродяжничества.

При воспитании по типу эмоционального отвержения дети и подростки всегда чувствовали себя лишними в семье, ими открыто тяготились, упрекали в несостоятельности и беспомощности. В основном такой тип воспитания наблюдался в семьях с наличием мачехи или отчима, младших братьев и сестер. При этом типе воспитания, так же как и при воспитании в условиях гипоопеки, подростки быстрее других оказывались в асоциальных компаниях и легко заимствовали там праздный, полный поисков увеселений образ жизни. Там подростки находили тот интерес к себе и тепло, которые отсутствовали в семье.

Социальная принадлежность обследованных нами детей и подростков имела следующий характер: 56 % пациентов были учениками; 32 % обследуемых на момент обследования не учились и не работали; 12 % пациентов занимались трудовой деятельностью меньше года, работая подсобными рабочими на временных работах. Среди всех обследованных детей и подростков 62,0 % имели только начальное образование, 24,0 % — образование 8 классов, остальные 14,0 % закончили 9 классов и продолжали учебу в училищах; 21 ребенок прервал обучение до 6-го класса.

У 90 % обследуемых изначально отмечалась низкая успеваемость в школе, у них были значительные пробелы в знаниях: незна-

ние таблицы умножения, элементарных географических понятий, исторических дат, безграмотность в правописании. Безответственность родителей и негативное отношение подростков к обучению приводили к прогрессирующей педагогической запущенности, отставанию их в интеллектуальном развитии. У обследованных пациентов отсутствовало чувство долга и ответственности, они отличались незнанием элементарных правил дисциплины, неумением вести себя в коллективе. Это порождало дефицит в сфере деятельности и заставляло подростков искать другие способы самореализации.

Среди детей и подростков, у которых отмечалась средняя и удовлетворительная успеваемость (12,0 %), преобладали те, кто на момент исследования воспитывался в полных гармоничных семьях. Изначально, в младших классах, они показывали довольно высокий уровень знаний, затем, отмечали родители, с 6–7-го класса успеваемость резко снизилась, терялся интерес к учебе, участились пропуски занятий. Этот период совпадал со временем начала употребления ингалянта.

К индивидуально-личностным факторам, влияющим на возникновение, клинические проявления и течение ингаляционной токсикомании у детей и подростков, в первую очередь относились акцентуации характера. Являясь крайними вариантами нормы, акцентуации характера имели меньшую устойчивость в отношении неблагоприятного воздействия непосредственного окружения, большую податливость пагубным влияниям. Каждый конкретный тип акцентуации обладал собственным набором свойств с повышенной либо пониженной устойчивостью к внешним воздействиям, преимущественным способом реагирования.

Влияние отдельных типов акцентуаций на особенности формирования токсикомании у детей и подростков с различным анамнезом изучали методикой ПДО. Распределение по типам акцентуаций представлено в табл. 4. У обследуемой группы подростков чаще всего встречались эпилептоидный, неустойчивый и гипертимный типы акцентуаций характера. Акцентуации характера по сензитивному, психастеническому и астеноневротическому типам практически не встречались у детей и подростков с ингаляционной токсикоманией и, таким образом, составляли наименьший риск наркотизации.

Чаще всего встречалась акцентуация характера по неустойчивому типу (28,0 %).

Таблица 4. Характерологическая структура обследованных

Тип акцентуации	Кол-во больных	
	абс.	%
Гипертимный	18	18
Циклоидный	—	—
Лабильный	14	14
Сензитивный	—	—
Психастенический	4	4
Шизоидный	6	6
Эпилептоидный	20	20
Истероидный	10	10
Неустойчивый	28	28
Всего	100	100

Ведущей чертой детей и подростков с данным типом акцентуации являлась повышенная тяга к развлечениям, праздности, неспособность к систематическому труду. С детства обследованные отличались непослушанием, часто непоседливостью. Они легко подчинялись другим детям, особенно проявляющим к ним физическое насилие, так как трусливы, боялись наказаний. С первых классов школы отсутствовало желание учиться. Занимались только при строгом непрерывном контроле учителей и родителей. Рано начинали убежать с уроков, сначала с тех, которые вызывали трудности (математика, физика), а затем и с более легких. Если первые побеги служили способом избежать неприятностей или по крайней мере отсрочить наказание, то повторные побеги были обусловлены поиском развлечений, желанием избавиться от всякого труда. Обычно убегали в компании сверстников, предпочитая более старших по возрасту. Очень рано начинали курить — в 7–8 лет. С 9–11 лет приобщались к употреблению спиртного, как правило, также в компании сверстников. В составе группы легко совершали мелкие кражи, хотя сами никогда не выступали в качестве инициаторов. В подростковом возрасте проявляли выраженную реакцию эмансипации, которая также была сопряжена с желаниями удовольствия и развлечения.

В группе больных ингаляционной токсикоманией на втором месте по частоте встречаемости (в 20,0 % случаев) определяется эпилептоидный тип акцентуации. Главными чертами данного типа у обследованных больных являлись склонность к

дисфории и тесно связанная с ней аффективная взрывчатость, напряженность инстинктивной сферы, иногда достигавшая аномальности влечений, а также вязкость, тугоподвижность, тяжеловесность, инертность, накладывавшие отпечаток на всей психике — от моторики и эмоциональности до мышления и личностных ценностей. С детства больные отмечались медлительностью, моторной неловкостью, из-за которой становились объектом насмешек. Обладали злопамятностью, мстительностью, обиды помнили долго, при случае жестоко расправлялись с обидчиками. Как правило, были малочувствительными к боли, в связи с чем отличались драчливостью. В неблагоприятных ситуациях были в равной мере склонны к реакциям как активного, так и пассивного протеста. Рано начинали курить и употреблять алкоголь. Довольно сильно были выражены подростковые реакции группирования и эмансипации, с которыми были связаны уходы из школы и дома.

Немного реже (в 18,0 %) встречался гипертимный тип акцентуации. Такие дети и подростки отличались большой подвижностью, общительностью, болтливостью, чрезмерной самостоятельностью, склонностью к озорству, недостатком чувства дистанции по отношению к взрослым. Всегда любили компании сверстников и стремились командовать ими. Нарушения поведения начинались, как правило, с первых классов школы. Больные были неусидчивыми, увлекаемыми, недисциплинированными. Легко возникали реакции активного протеста с драками, бурными конфликтами, побегами. Всегда были склонны к авантюрам, приключениям. Для того чтобы испытать острые ощущения, легко переступали через правила и законы, совершали кражи. Очень интенсивно и рано проявлялась реакция эмансипации, группирования со сверстниками. Общительность и легкость установления контактов приводили к раннему знакомству с асоциальными компаниями. Сочетание конституционального гипертимного типа акцентуации с неправильным воспитанием (гипоопека и безнадзорность) способствовало формированию более прогностически неблагоприятного гипертимно-неустойчивого типа.

У 14 % обследованных больных встречался лабильный тип акцентуации со свойственной ему крайней изменчивостью настроения. Смены настроения обычно маломотивированы. Частое сочетание у обследуемых лабильного типа акцентуации с ре-

зидуально-органическим поражением нервной системы придавало больным с этим типом черты эксплозивности, взрывчатости. В результате у больных по малейшему поводу возникали реакции преимущественно активного протеста в виде коротких вспышек конфликтности и агрессивности с быстрой истощаемостью. Чаще всего аффект ограничивался бурными эмоциональными проявлениями без грубой агрессии, направленной на окружающих. Постоянная смена настроения вела к крайней неусидчивости, несобранности, отвлекаемости, быстрой смене интересов. От всего этого страдала учеба, возникали постоянные конфликты как со старшими, так и со сверстниками. Сочетание лабильного типа акцентуации с неправильным воспитанием, сочетающим эмоциональное отвержение с гипопротекцией, приводило к наслоению на основной тип черт характера по неустойчивому типу. В этих случаях отмечалась выраженная делинквентность в виде побегов из дому, краж и т. п.

Результаты наших исследований показали, что фактор органической стигматизации является значимым в формировании девиантного поведения и, как следствие, ингаляционной токсикомании у детей и подростков. Одна лишь неблагоприятная микросреда не способна вызывать патохарактерологическое развитие и психопатизацию личности, необходимо содействие таких факторов, как травмы мозга, нейроинфекции и т. п. По нашим данным, токсикомании у подростков чаще возникали на резидуально-органической почве в сочетании с неврозо- и психопатоподобными нарушениями.

Распределение частоты встречаемости экзогенных вредностей представлено в табл. 5. В анамнезе детей и подростков, употребляющих ингаляционным путем летучие растворители, значительно чаще встречались

*Таблица 5. Частота встречаемости экзогенных вредностей у обследованных больных*

Экзогенные вредности	Кол-во больных	
	абс.	%
Стигмы дизэмбриогенеза	48	48
Хронические соматические заболевания	41	41
Нейроинфекции	4	4
Черепно-мозговые травмы	35	35

экзогенно-органические поражения, как антенатальные, одним из проявлений которых являлись стигмы дизэмбриогенеза (готическое небо, низкий рост волос, сросшиеся брови, глазной гипертелоризм, микрофтальмия, короткая шея), так и постнатальные (черепно-мозговые травмы). Чаще наблюдались и хронические соматические заболевания, преимущественно дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. У одного и того же больного могло наблюдаться сочетание различных факторов экзогенных вредностей, о чем свидетельствовали данные исследования (табл. 5).

Наличие экзогенных вредностей обусловило появление у обследованных больных нервно-психических нарушений в детском возрасте в виде гипердинамического синдрома, повышенной аффективной возбудимости и невропатии, неврозоподобных синдромов резидуально-органического генеза (энурез), табл. 6.

*Таблица 6. Частота встречаемости нервно-психических нарушений у обследованных больных*

Нервно-психические нарушения	Кол-во больных	
	абс.	%
Гипердинамический синдром	23	23
Повышенная аффективная возбудимость	32	32
Невропатия	5	5
Неврозоподобные синдромы	18	18

При диагностике резидуально-органических нервно-психических расстройств учитывалось обязательное наличие признаков психоорганического синдрома, основными компонентами которого принято считать снижение памяти и интеллектуальной продуктивности, инертность психических процессов, особенно интеллектуальных, трудность переключения активного внимания и его узость, а также разнообразные аффективные нарушения: лабильность, раздражительность, возбудимость в одних случаях, эйфорический фон настроения, чередующийся с дисфориями, — в других и апатия, безразличие — в третьих. Кроме того, часто встречались расстройства волевой сферы (расторженность поведения, болтливость), усиление и извращение примитивных влечений, повышенная психическая истощаемость.

Гипердинамический синдром проявлялся в виде общего двигательного беспокойства, неусидчивости, обилия лишних движений, недостаточной направленности и часто импульсивностью поступков, нарушения концентрации активного внимания. Наряду с этим у многих обследованных отмечалась агрессивность, негативизм, раздражительность, взрывчатость, склонность к колебаниям настроения, что затрудняло школьную адаптацию и являлось причиной нарушения поведения.

Синдром повышенной аффективной возбудимости проявлялся чрезмерной возбудимостью, эксплозивностью, склонностью к бурным аффективным разрядам с агрессией и жестокими действиями. Существование данного синдрома в значительной степени затрудняло социальную адаптацию детей и подростков, являясь основой многочисленных и разнообразных поведенческих реакций.

Реже всего (в 5,0 % случаев) выявлялся синдром невропатии, который по временному параметру был наиболее ранним проявлением резидуально-органического поражения ЦНС и со временем трансформировался в другие психопатологические синдромы. Центральное место в структуре синдрома

невропатии занимали резко повышенная возбудимость и выраженная неустойчивость вегетативных функций, которые сочетались с общей гиперестезией, повышенной психомоторной и эффективной возбудимостью и быстрой истощаемостью.

Неврозоподобный синдром во всех случаях проявлялся неврозоподобным энурезом. Как правило, неврозоподобный энурез был первичным, с глубоким сном, который препятствовал сознательному контролю реализации позыва к мочеиспусканию.

Таким образом, у детей и подростков с ингаляционной токсикоманией преобладает действие следующих факторов: неполная семья, а в случае наличия обоих родителей — асоциальная семья; высокая распространенность хронического алкоголизма среди членов семьи; дисгармоничное воспитание по типу гипоопеки, жестоких взаимоотношений, эмоционального отвержения (вытеснение детей из сферы интересов семьи); преобладающие эпилептоидный и неустойчивый типы акцентуации; высокая частота экзогенно-органических поражений ЦНС (анте- и постнатальных), хронических соматических заболеваний; нервно-психические расстройства в детско-подростковом возрасте.

#### Список литературы

1. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Даренский И.Д., Уткин С.И. Лечение алкоголизма, наркоманий, токсикоманий: Для практических врачей психиатров-наркологов. М.: Анахарсис, 2002. 60 с.
2. Чепурных Е.Е. Оценка наркоситуации в среде детей, подростков и молодежи. Наркология 2004; 3: 23–25.
3. Москвичев В.Г. Клинические аспекты ингаляционного употребления подростками средств бытовой и промышленной химии. Вопросы наркологии 1988; 2: 29–33.
4. Ибатов А.Н., Бажин А.А. Клиника ингаляционной токсикомании. Вопросы наркологии 1990; 1: 39–41.
5. Сметанников П.Г. Психиатрия: Руководство для врачей; 3-е изд. СПб.: СПбМАПО, 1996. 496 с.
6. Личко А.Е., Битенский В.С. Подростковая наркология: Руководство. Л.: Медицина, 1991. 304 с.
7. Москвичев В.Г. Психопатологические и социальные последствия употребления летучих наркотически действующих веществ. Наркология 2002; 12: 42–48.
8. Лакосина Н.Д., Милушева Г.А. О девиантном поведении подростков на ранних этапах злоупотребления токсическими веществами и алкоголем. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1992; 3: 98–103.

#### ВПЛИВ МІКРОСОЦІАЛЬНИХ, ІНДИВІДУАЛЬНО-ОСОБИСТІСНИХ ТА ЕКЗОГЕННО-ОРГАНІЧНИХ ФАКТОРІВ НА ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТОКСИКОМАНІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ В.І. Пономарьов

З метою вивчення впливу мікросоціальних, індивідуально-особистісних та екзогенно-органічних факторів на формування клініки і перебігу інгаляційної токсикоманії внаслідок вживання легких органічних сполук обстежено 100 дітей та підлітків у віці 6–16 років. При аналізі преморбідного і морбідного періодів у дітей та підлітків з інгаляційною токсикоманією легкими органічними сполуками показано, що в даній групі хворих переважає дія таких факторів: неповна сім'я, а у випадку наявності обох батьків — асоціальна сім'я; висока розповсюдженість

---

хронічного алкоголізму серед членів сім'ї; дисгармонічне виховання за типом гіпоопіки, жорстких взаємовідношень, емоційного відверження; переважають епілептоїдний та нестійкий типи акцентуації; висока частота екзогенно-органічних уражень ЦНС (анте- і постнатальних), хронічних соматичних захворювань; нервово-психічних розладів у дитячо-юнацькому віці.

*Ключові слова:* мікросоціальні, індивідуально-особистісні та екзогенно-органічні фактори, діти та підлітки, інгаляційна токсикоманія, леткі органічні сполуки.

**INFLUENCE OF MICROSOCIAL, INDIVIDUAL-PERSONAL AND EXOGENIC-ORGANIC FACTORS ON THE FORMING AND COURSE OF INHALANT TOXICOMANIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**

*V.I. Ponomaryov*

For the purpose of investigation the role of microsocial, individual-personal and exogenic-organic factors in the forming of clinical picture and course of inhalant toxicomania because of use of volative organic compounds, 100 children and adolescents at the age from 6 to 16 years were examined. It was shown during analysis of premorbid and morbid periods in children and adolescents with inhalant toxicomania by volative organic compounds, that those factors prevailed: incomplete family, asocial family, high prevalence of chronic alcoholism among members of family, disharmonic upbringing, cruel interrelations, emotional, prevalence of epileptoid and unbalanced types of accentuation, high prevalence of exogenic-organic disorders of CNS (ante- and postnatal), chronic somatic diseases, mental disorders in child-adolescents hood.

*Key words:* microsocial, individual-personal and exogenic-organic factors, children and adolescents, inhalant toxicomania, volative organic compounds.

*Поступила 12.03.08*

## ФЕБРИЛЬНІ СУДОМИ Й ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗ

*Л.М. Танцура*

*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, м. Харків*

Вивчали варіанти перебігу фебрильних судом у 70 дітей віком від 8 до 15 років, у яких фебрильні судоми були в анамнезі, а на момент обстеження спостерігалися типові епілептичні напади. Встановлено, що у 87,1 % випадків між першим фебрильним приступом та першим епілептичним нападом пройшов час від кількох місяців до років. Цей проміжок часу можна вважати «терапевтичним вікном». На даному етапі з найбільшою ефективністю можна втрутитись у перебіг фебрильних судом та попередити виникнення епілепсії.

**Ключові слова:** діти, фебрильні судоми, епілепсія, епілептогенез.

Нами виділені основні варіанти перебігу фебрильних судом. Відомо, що фебрильні судоми можуть мати два абсолютно різні прогнози розвитку: «доброякісний», коли вони повністю щезають, та «злроякісний», коли вони переходять в епілептичні напади. Незважаючи на наявність таких двох основних варіантів розвитку захворювання визначено, що як «доброякісний», так і «злроякісний» варіанти перебігу можуть варіювати. Так, доброякісний іде двома основними шляхами: найчастіше фебрильні судоми після 1–2 повторень повністю щезали; рідше зникали до віку 5–6 років, але після багатьох повторень. «Злроякісний» перебіг, коли фебрильні судоми переходили в епілепсію, може йти за п'ятьма різними варіантами. Звичайно нас найбільше цікавить зв'язок між фебрильними судомами та епілепсією. Між першим фебрильним приступом та першим епілептичним нападом проходить певний проміжок часу, в кожному конкретному випадку цей термін різний. Існує думка, що саме на цьому етапі можна з найбільшою ефективністю втрутитись у перебіг фебрильних судом та попередити виникнення епілепсій.

Метою нашого дослідження було вивчення випадків, коли фебрильні судоми перейшли в епілептичні напади, і аналіз впливу різноманітних чинників, які можуть визначати перебіг фебрильних судом та їх прогноз.

**Матеріал і методи.** Досліджено 70 дітей (40 хлопчиків і 30 дівчинок) віком від 8 до 15 років (середній вік становив 10,6 року), у яких фебрильні судоми були в анамнезі, а на момент обстеження спостерігалися типові епілептичні напади.

За допомогою клініко-анамнестичного методу дослідження уточнювали, через

який час фебрильні судоми перейшли в епілептичні напади. Проводили аналіз цих нападів за типом, частотою, тривалістю, тяжкістю. Вивчали неврологічний статус, психічні та мовні порушення, якщо вони мали місце.

У всіх дітей проводили обов'язкове ЕЕГ-дослідження на момент звернення за допомогою до лікаря. Саме ці дослідження були проаналізовані. Оскільки діти знаходилися під постійним наглядом дитячих неврологів, епілептологів, їм багато разів проводили ЕЕГ-дослідження, але у подальшому — за необхідністю.

Біопотенціали мозку реєстрували за допомогою 16-канального електроенцефалографа фірми «DX-комплекси» (м. Харків, Україна). Скальпові електроди були розташовані на голові за стандартною схемою, розробленою Г. Джаспером у 1958 році і відомою в клінічній ЕЕГ під назвою схема «10–20». Відповідно до загальноприйнятих правил, рекомендацій Міжнародної проти-епілептичної ліги в структуру ЕЕГ-дослідження були включені такі функціональні навантаження: заплющити-відкрити очі, гіпервентиляція, фотостимуляція частотами 3, 6 і 9 Гц. Аналіз ЕЕГ проводили візуально та за допомогою автоматичної комп'ютерної обробки методом топографічного картування. Аналізуючи ЕЕГ, враховували вік дитини.

Крім загальноприйнятих клінічних аналізів крові та сечі, аналізу крові на вміст цукру, проводили вірусологічні дослідження крові — імуноглобуліни М і G, встановлювали полімеразно-ланцюгову реакцію до різних типів вірусів герпесу. Дітям, які постійно приймали антиконвульсанти, проводили УЗД органів черевної порожнини та

біохімічні аналізи крові (печінкові проби). Крім того, всім дітям виконували ядерно-магнітно-резонансне або комп'ютерно-томографічне обстеження головного мозку.

**Результати.** В групі дітей з епілептичними нападами, у яких в анамнезі були фебрильні судоми, виділено 5 варіантів перебігу фебрильних судом. Варіанти різнилися перш за все за часом, який пройшов між першим фебрильним приступом і першим типовим епілептичним нападом.

Із 70 дітей в 42 випадках (60 %) відбувся швидкий перехід фебрильних судом в епілептичні напади — *варіант 1* перебігу фебрильних судом. У 9 дітей (12,9 %) тільки перші судоми були на підвищення температури тіла, всі інші вже перебігали без будь-якої провокації. Ці випадки були розцінені нами як дебют епілепсії. У 5 випадках (7,1 %) при такому перебігу фебрильні судоми виникли на температуру нижчу за 38 °С.

*Варіант 2* перебігу фебрильних судом характеризувався дуже швидким переходом фебрильних судом в епілептичні напади: мінімальний термін становив 3 міс, а максимальний в цій групі дітей — 1 рік. Для дітей цієї групи було характерним дуже часте повторення фебрильних судом через короткі проміжки часу: кожні 1–3 місяці. Вже після такого невеликого числа повторень фебрильних судом вони переходили в афебрильні, виникали без будь-якої провокації. Ще одною особливістю цього варіанта перебігу фебрильних судом було те, що вони виникали на все нижчу температуру тіла, в тому числі і на субфебрильну, навіть 37,2–37,1 °С. Більшість випадків у цій групі становили епілепсії, які надзвичайно складно лікувалися, незважаючи на довготривалий підбір протиепілептичних засобів, застосування як моно-, так і політерапії. За характером напади були фокальні (складні та прості) та локальні з вторинною генералізацією, локалізація епілептичного вогнища — скроневі відділи мозку.

У двох перших варіантах епілептогенез, перехід фебрильних судом в епілептичні напади відбувся надзвичайно швидко — за 3–12 міс. Завдяки проведеним нами імунологічним дослідженням вдалося виявити, що в основі підвищення температури та виникнення фебрильних судом лежить персистуюча герпетична вірусна інфекція, яка і формує у цих хворих симптоматичні епілепсії інфекційної природи. Незважаючи на короткий термін, під час якого відбувається перехід фебрильних судом в епілепсії, на

наш погляд, при підозрі на такий варіант необхідно провести вірусологічні дослідження, а при підтвердженні вірусної етіології у виникненні фебрильних судом своєчасно провести лікування.

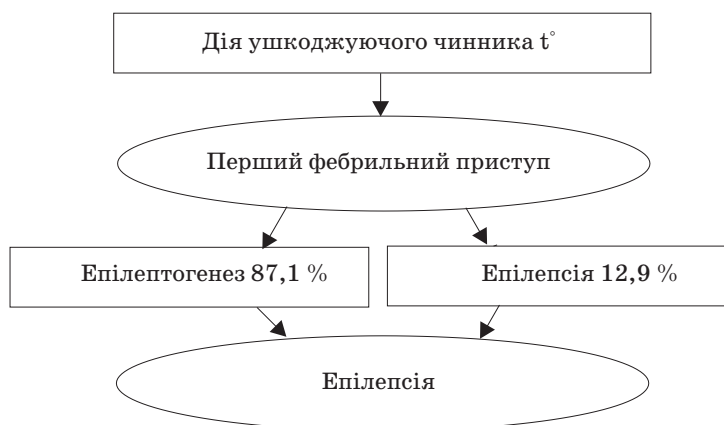
*Варіант 3*, який зустрічався найбільш рідко, — виникнення епілептичних нападів після тривалого так званого «спокійного періоду», коли фебрильні судоми після повторень, найчастіше їх було не більше 3, зникли. «Спокійний період» тривав певний час, інколи аж до 10 років, коли фебрильних судом та інших приступів не спостерігалось, а потім вже без будь-якої провокації виникали типові епілептичні напади. Такий хід захворювання у дітей з фебрильними судомами та поява у них епілептичних нападів спостерігалися в 6 випадках (8,6 %). При такому варіанті перебігу фебрильних судом у 4 випадках (5,7 %) була зафіксована генетична обтяженість на епілепсії. Найчастіше були вказівки на наявність епілепсії не у батьків цих дітей, а у інших родичів: у тітки — в 1 випадку (1,4 %), у двоюрідних братів та сестер — в 3 випадках (4,3 %). В цій групі в усіх випадках зустрічалися епілептичні напади, ідіопатичні за етіологією та генералізовані за характером. Напади добре піддавалися лікуванню, в більшості випадків повна ремісія наступала при лікуванні за допомогою монотерапії. В випадках, коли у дітей з фебрильними судомами існує генетична обтяженість на епілепсії, незважаючи на їх зникнення, необхідні спостереження за такими дітьми, постійний ЕЕГ-контроль, тому що судоми можуть виникнути аж у пубертатному віці після довготривалого «спокійного» періоду.

*Варіант 4* перебігу фебрильних судом, які можна охарактеризувати як довготривалі, що чергувалися з типовими епілептичними нападами, спостерігався у 12 випадках (17,1 %). Цей варіант перебігу відмічався багатьма повторами судом на високу температуру, причому температура тіла кожного разу сягала 38–39 °С. Фебрильні судоми повторювалися нечасто — 1–2 рази на рік, повтори виникали протягом 2–3 років. Тільки після багатьох повторів судом могли виникнути як на високу, так і на більш низьку температуру, і тільки через декілька років з'являлися нічим не спровоковані афебрильні епілептичні напади. І надалі судоми могли виникати протягом всього подальшого життя як на фебрильну чи субфебрильну температуру, так і зовсім без підвищення температури тіла. В даних випадках

формувалися епілепсії, які перебігали з поліморфними нападами, найчастіше вони були первинно і вторинно генералізовані, міоклонічні як генералізовані, так і з фо-

і у подальшому перейшли в типові епілептичні напади.

Епілептогенез при «злаякісному» перебігу фебрильних судом показаний на рисунку.



Епілептогенез при «злаякісному» перебігу фебрильних судом

кальним компонентом. Дані форми епілепсій відмічалися рефрактерністю до лікування незважаючи на підбір антиепілептичних засобів, застосування як моно-, так і політерапії. Такий варіант описаний в літературі як генералізовані епілепсії з фебрильними судомами.

*Варіант 5* перебігу фебрильних судом з переходом їх в епілепсію у 10 випадках (14,3 %) характеризувався також довготривалими повторами фебрильних судом, які потім повністю переходили в типові епілептичні напади. Вони повторювалися рідко: 1–2 рази на рік, після 2–3 повторів переходили в афебрильні судоми, у подальшому виникали без будь-якої провокації і перебігали як типові епілептичні напади. Епілептичні напади були фокальні та вторинно генералізовані. Отже, варіанти перебігу фебрильних судом мали «злаякісний» характер

### Висновки

1. У випадках несприятливого перебігу фебрильних судом та трансформації їх в епілептичні напади тільки у 12,9 % випадків перший фебрильний приступ є дебютом епілепсії.

2. У 87,1 % випадків між першим фебрильним приступом та першим епілептичним нападом існує проміжок часу, який можна охарактеризувати як епілептогенез, під час якого відбуваються функціональні зміни з боку головного мозку.

3. Термін часу між першим спровокованим температурою судомним приступом та першим епілептичним нападом триває від кількох місяців до років, його можна виділити як «терапевтичне вікно», під час якого є можливість найбільш ефективно вплинути та попередити виникнення епілепсії.

### Список літератури

1. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия: Руководство для врачей. К.: Книга плюс, 2001. 168 с.
2. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая энцефалография у детей: Руководство для врачей. Донецк: Донеччина, 2005. 860 с.
3. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей; Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой. М.: Медицина, 1999. 655 с.
4. Эпилептология детского возраста; Под ред. А.С. Петрухина. М., 2000. 624 с.
5. Carmant L. Febrile seizures in the predisposed brain: new models of TLE. 27<sup>th</sup> Internat. Epilepsy Congress, Abstract book. Singapore, 2007.
6. Lee W.L. Seizures in infancy and childhood associated with non-CNS infections. 27<sup>th</sup> Internat. Epilepsy Congress, Abstract book. Singapore, 2007.
7. Moshe S.L. Animal models for catastrophic epilepsies. 27<sup>th</sup> Internat. Epilepsy Congress, Abstract book. Singapore, 2007.

**ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ И ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗ***Л.Н. Танцура*

Изучали варианты течения фебрильных судорог у 70 детей в возрасте от 8 до 15 лет, у которых фебрильные судороги были в анамнезе, а на момент обследования наблюдались типичные эпилептические приступы. Установлено, что в 87,1 % случаев между первым фебрильным приступом и первым эпилептическим приступом прошло время от нескольких месяцев до лет. Этот период времени можно считать «терапевтическим окном». На данном этапе с наибольшей эффективностью можно повлиять на течение фебрильных судорог и предотвратить возникновение эпилепсии.

*Ключевые слова:* дети, фебрильные судороги, эпилепсия, эпилептогенез.

**FEBRILE SEIZURES AND EPILEPTOGENESIS***L.M. Tantsura*

Variation of febrile seizures course have been studied in 70 children at the age 8–15 years. These children have febrile seizures in anamnesis and typical epileptic seizures at the time of observation. It was determined, that the 1<sup>st</sup> onset of typical epileptic seizures have at 87,1 % children after period from months to years after febrile seizures. This period could be considered as the «therapeutical window». It is a stage when intrusion in epileptogenesis and epilepsy prevention are most effective.

*Key words:* children, febrile seizures, epilepsy, epileptogenesis.

*Поступила 06.08.07*

## ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ И ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭПИПРИПАДКОВ КАК МАРКЕРА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

*Д.П. Коваленко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Городская клиническая больница № 7, г. Харьков*

Приведены данные наблюдения за 72 пациентами молодого и среднего возраста, страдающими различными видами эпилептических припадков. Показана эффективность этиологического лечения эпилепсии и значение трансформации эпилептических припадков как достоверного маркера адекватности выбранного терапевтического направления.

**Ключевые слова:** эпилепсия, трансформация припадков, этиологическое лечение.

В структуре современной неврологии эпилепсия у лиц молодого (от 18 до 45 лет) и среднего возраста (от 46 до 60 лет) занимает важное место, обусловленное ее социально-экономическими аспектами [1] и трудностями ведения таких больных. Нередко врач сталкивается с недостаточной эффективностью терапии только противосудорожными препаратами даже при комбинированном их применении [2–4]. Вместе с тем, лечебному влиянию на предполагаемые патоморфологические причины заболевания уделяется крайне мало внимания [3]. И это несмотря на то что именно в этих возрастных группах преобладает симптоматическая эпилепсия [2, 4]. В связи с этим воздействие на причинный фактор эпилептического припадка может играть огромную роль и явиться важным лечебным инструментом ведения больных эпилепсией. При этом трансформация припадков может стать ценным критерием адекватности проводимого лечения, как противосудорожного, так и этиологического [5–7].

Цель исследования — изучение эффективности терапевтического влияния на достоверно установленные или предполагаемые этиологические причины эпилептических припадков у лиц молодого и среднего возраста и оценить значение трансформации приступов как маркера адекватности проводимого лечения.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 72 больных (43 мужчины и 29 женщин) в возрасте от 19 до 60 лет с различными типами эпилептических при-

падков, проходившие курсы стационарного лечения в 3-м неврологическом отделении ГКБ № 7 и 23-м отделении ХОКПБ № 3. В исследование отобраны больные молодого (от 18 до 45 лет) и среднего (от 46 до 60 лет) возраста согласно рекомендациям ВОЗ. Все пациенты находились под динамическим наблюдением в течение 1–3 лет.

У всех больных собирали подробный эпилептический анализ с выявлением возможного причинного фактора и последующим назначением этиологической терапии под контролем ЭЭГ-исследования функционального состояния головного мозга до исследования и после. При этом пациенты продолжали принимать назначенные ранее противосудорожные препараты.

Больные были разделены на две основные группы по 36 человек в каждой. Пациенты первой группы помимо терапии антиэпилептическими препаратами получали дополнительную терапию, направленную на коррекцию установленной или предполагаемой причины эпилептических припадков. Больные второй группы получали только традиционное противосудорожное лечение без дополнительных назначений и рекомендаций. Также нам представилось интересным разделить основные группы на подгруппы по этиологическому признаку согласно классификации эпилепсий и эпилептических синдромов, рекомендованной Международной лигой по борьбе с эпилепсией, и сравнить эффективность этиологической терапии при симптоматической и криптогенной эпилепсиях в указанной выше выборке. При

этом больные идиопатической эпилепсией были исключены из исследования.

**Результаты и их обсуждение.** При сборе анамнеза были выявлены или предположены этиологические факторы болезни (табл. 1).

ными оказались препараты типа «Диакарб», «Пентоксифиллин», «Сульфат магния», «Венотоника» и др. Нельзя не отметить, что 80 % пациентов с черепно-мозговыми травмами отмечают эффективность

*Таблица 1. Распределение больных на возрастные группы по причинному фактору эпилептических припадков*

Предполагаемый причинный фактор эпилептических припадков	Первая группа			Вторая группа		
	симптоматическая эпилепсия	криптогенная эпилепсия	всего	симптоматическая эпилепсия	криптогенная эпилепсия	всего
Нарушение режима труда и отдыха	5	—	5	4	1	5
Гипертоническая болезнь, кризовое течение	6	3	9	5	4	9
Черепно-мозговая травма	5	2	7	4	3	7
Психоэмоциональный стресс	2	3	5	1	4	5
Перенесенные инфекционные заболевания ЦНС	2	1	3	2	1	3
Объемные заболевания головного мозга	6	—	6	7	—	7
Токсическое повреждение вещества головного мозга	—	1	1	—	—	—
Всего	26	10	36	22	14	36

Согласно причинному фактору была назначена соответствующая терапия.

Нарушение режима труда и отдыха чаще отмечено у молодых пациентов. Им было рекомендовано ограничить трудовой режим, отходить ко сну и просыпаться в одно и то же время изо дня в день, длительность сна — 7–8 часов, отмена или резкое ограничение приема чая, кофе и кофеинсодержащих напитков.

При кризовом течении гипертонической болезни, которое отмечалось чаще у больных среднего возраста, нормализация АД и своевременный контроль кризов с помощью быстродействующих гипотензивных препаратов явилось эффективным предупреждающим припадки методом. Также в комплекс лечебных мероприятий таким больным обязательно включали препараты, предупреждающие сосудистые катастрофы (аспирин, клопидогрель, агренокс и др.).

В случаях выявления психоэмоциональной травмы как триггерного фактора припадков были рекомендованы седативные препараты (фенибут и др.), нормализация эмоционального фона в семье и на работе, консультация и лечение у психотерапевта.

При черепно-мозговых травмах, при которых ведущим синдромом нередко является ликворно-гипертензионный, эффектив-

сосудистой терапии (пентоксифиллин, реополиглюкин и др.) во время ежегодного стационарного лечения, проявляющаяся полным отсутствием или резким снижением частоты припадков в течение 1–2 мес после терапии.

В случаях наличия анамнестических данных о перенесенных инфекционных заболеваниях ЦНС применялись противовоспалительные (траумель С и др.), метаболические препараты (церебрум композитум и др.), препараты рассасывающего действия, средства, улучшающие мозговое кровообращение.

Больные с объемными образованиями головного мозга консультированы нейрохирургами. При возможности проводилось оперативное вмешательство. В других случаях применялась противоотечная терапия.

При токсических повреждениях ЦНС исключался повреждающий фактор, применялись препараты, уменьшающие интоксикацию организма (реосорбилакт, унитиол, энтеральные сорбенты), улучшающие работу печени (как ведущего органа дезинтоксикации), антиоксидантные средства (мексидол, мексикор, витамин Е и др.) и лекарства метаболического действия.

Эффективность проведенной терапии оценивали по наличию и характеру транс-

формации припадков (табл. 2). В исследовании включали пациентов с положительной трансформацией эпилептических припадков, под которой подразумевалось видоизменение клинической картины припад-

раста к антиэпилептической терапии, лучшим пониманием необходимости постоянного и непрерывного приема противосудорожных препаратов. Свойственная молодому мозгу более активная динамика разви-

Таблица 2. Частота встречаемости трансформаций эпилептических припадков в сравниваемых группах в зависимости от причинного фактора

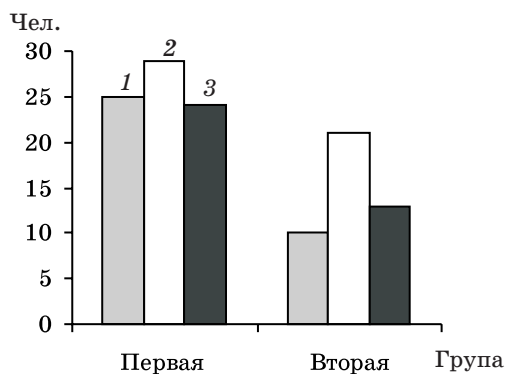
Предполагаемый причинный фактор эпилептических припадков	Первая группа		Вторая группа	
	положительная трансформация	не наблюдалась	положительная трансформация	не наблюдалась
Нарушение режима труда и отдыха	5	–	1	4
Гипертоническая болезнь, кризовое течение	9	–	3	6
Черепно-мозговая травма	5	2	2	5
Психосоциальный стресс	2	3	1	4
Перенесенные инфекционные заболевания ЦНС	1	2	–	3
Объемные заболевания головного мозга	3	3	3	4
Токсическое повреждение вещества головного мозга	–	1	–	–
Всего	25	11	10	26

ка, свидетельствующее об улучшении течения болезни, т. е. как положительные оценивались следующие варианты трансформации (термин «первично генерализованные» брали в кавычки, так как подразумевал под собой вторично генерализованные варианты припадков со скрытым, кратковременным или недиагностированным фокальным началом):

- «первично генерализованные» припадки сменились вторично генерализованными;
- «первично генерализованные» — полиморфными (парциальными в сочетании с вторично генерализованными);
- «первично генерализованные» — полиморфными (парциальными в сочетании с «первично генерализованными»);
- «первично генерализованные» — парциальными;
- вторично генерализованные — парциальными.

Наблюдаемая положительная трансформация припадков коррелировала со значительным улучшением общего самочувствия и уменьшением частоты припадков (рисунков).

Таким образом, изменение клинической картины припадков больше свойственно молодым больным, чем пациентам среднего возраста. Это может быть связано с большей приверженностью пациентов среднего воз-



Соотношение между частотой установленных трансформаций эпилептических припадков (1), уменьшением частоты приступов (2) и улучшением общего самочувствия пациентов (3) в сравниваемых группах

ра, активное противодействие эпилептизации мозга посредством динамически развивающейся противоэпилептической системы также могут способствовать трансформации припадков в молодом возрасте.

### Выводы

Наше исследование наглядно и достоверно показало необходимость назначения пациентам молодого и среднего возраста, страдающим эпилепсией, сопутствующей терапии предполагаемого причинного фактора.

Коррекция достоверно установленных (при симптоматической эпилепсии) при-

чинних факторів или даже предполагаемых, но не подтвержденных (при криптогенной эпилепсии) является высокоэффективным методом лечения эпилепсии.

Трансформация припадков может быть легкодоступным инструментом контроля результатов выбранного терапевтического направления при эпилепсии, которое достовер-

но коррелирует с частотой припадков и улучшением общего самочувствия больных.

Положительная трансформация чаще наблюдается у больных симптоматическими эпилепсиями, что подчеркивает необходимость детального установления причины приступов для назначения соответствующей терапии.

#### Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е. и др. Клинико-экономическая оценка эффективности лечения больных с эпилепсией. *Качественная клин. практика* 2002; 3: 14–22.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: Мед. информ. агентство, 2002. 416 с.
3. Elaine Wyllie. The treatment of epilepsy: principles and practice. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore. Maryland. USA, 1997.
4. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей; В 2 т. М.: Медицина, 2001. Т. 2. 480 с.
5. Дубенко А.Е., Дубенко О.Е., Коваленко Д.П. Особенности трансформации припадков при различной локализации эпилептического фокуса. *Вісник епілептології* 2007; 1 (19–20): 75–76.
6. Коваленко Д.П. Залежність трансформацій епілептичних нападів від протисудомної терапії. *Мат. наук.-практ. конференції молодих вчених. Харків, 2006: 33–34.*
7. Дубенко О.Е., Коваленко Д.П. Варианты трансформации парциальных приступов у взрослых. Пленум и конференция Научн.-практ. общества неврологов, психиатров и наркологов Украины «Пароксизмальные состояния в неврологии, психиатрии и наркологии», Одесса–Харьков, 2006. *Вісник психіатрії та психофармакології* 2006; 2 (10): 17–18

#### МОЖЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ЕПІЛЕПСІЇ ТА ЗНАЧЕННЯ ТРАНСФОРМАЦІЇ ЕПІНАПАДІВ ЯК МАРКЕРА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ТА СЕРЕДНЬОГО ВІКУ

*Д.П. Коваленко*

Наведено дані спостереження за 72 пацієнтами молодого та середнього віку, що страждають на різні види епілептичних нападів. Показана ефективність етіологічного лікування епілепсії та значення трансформації епінападів як достовірного маркера адекватності вибраного терапевтичного напрямку.

*Ключові слова:* епілепсія, трансформація нападів, етіологічне лікування.

#### OPPORTUNITIES OF ETIOLOGY THERAPY OF EPILEPSY AND IMPORTANCE OF EPILEPTIC SEIZURES TRANSFORMATION AS MARKER OF EFFICIENCY OF TREATMENT IN THE YOUNG AND MIDDLE AGE PATIENTS

*D.P. Kovalenko*

The observational data of 72 patients in the young and middle age which are suffering from various kinds of epileptic seizures are presented. Efficiency of etiological treatment of epilepsy and the significance of seizure's transformation as reliable marker of adequacy of the chosen therapeutic direction are demonstrated.

*Key words:* epilepsy, transformation of seizures, etiological treatment.

*Поступила 03.04.08*

## ХІРУРГІЯ

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ  
НА УСКЛАДНЕНУ КРОВОТЕЧЕЮ  
ВИРАЗКУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ*Д.О. Євтушенко**Харківський національний медичний університет*

Прооперовано 102 хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею. Органозберігаючі операції, які включають економне висічення кровоточивої виразки, доповнене ваготомією, є найменш травматичними, краще переносяться, супроводжуються меншою кількістю ускладнень. При відновленні цілісності просвіту дванадцятипалої кишки після висічення виразки оптимальним є використання комбінованого (однорядного прецизійного екстрамукозного інвертованого) шва, що дозволяє суттєво поліпшити сприятливий наслідок лікування хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею.

**Ключові слова:** *кровоточива виразка дванадцятипалої кишки, економне висічення виразки, комбінований шов.*

Дослідженню шлунково-кишкових з'єднань присвячено багато праць, але незважаючи на накопичення великого експериментального та клінічного матеріалу знання в цій галузі залишаються неповними. Практично не визначені більш-менш наукові підходи до вибору оптимальної методики накладання кишкового шва взагалі і у випадку окремої патології [1, 2].

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки займає одне з провідних місць серед захворювань органів шлунково-кишкового тракту. В Україні за останні 15 років визначено збільшення кількості хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки на 15,4 % [3, 4].

Лікування кровотеч з дуоденальних виразок є одним з актуальних питань ургентної хірургії через високу летальність, яка може сягати 7,8 % випадків [5, 6].

У зв'язку з цим метою даного дослідження було удосконалення методів хірургічного лікування хворих на ускладнену кровотечею виразку дванадцятипалої кишки.

**Матеріал і методи.** Оцінка стану, локалізації та кількості виразок, наявність тромбованої судини, пухкого тромбу, згустка крові на дні виразки з підтіканням з-під

нього крові є одним з провідних факторів, які впливають на результат лікування хворих на кровоточиву виразку дванадцятипалої кишки.

Проведено дослідження різних методів лікування 102 хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, яка кровоточить. Всі хворі були розподілені на дві групи за методом лікування. Основну групу становили 52 хворих, яким виконували висічення виразки та відновлення просвіту дванадцятипалої кишки з використанням розробленого виду шва, групу порівняння — 50 хворих, які були оперовані з використанням стандартних методик висічення виразки та відновлення просвіту дванадцятипалої кишки.

Зі 102 оперованих хворих 91 (89,2 %) хворому виконали первинну фіброгастро-дуоденоскопію (ФГДС). У 8 (7,8 %) хворих основної групи та у 7 (6,8 %) — групи порівняння при надходженні до стаціонара за допомогою ендоскопії виявлено триваючу кровотечу з виразки. У 29 (28,4 %) хворих групи порівняння та у 35 (34,3 %) — основної групи при первинній ФГДС виявлено зупинену кровотечу, але з високим ризиком рецидиву. Зі 102 хворих 15 (14,7 %) оперовані в екстреному порядку на висоті

кровотечі, 64 (62,7 %) хворим виконали відстрочені операції при високому ризику рецидиву кровотечі, а також при рецидиві кровотечі у стаціонарі, 23 (22,6 %) — ранні планові операції.

Найважливішою умовою хірургічного лікування кровоточивих виразок вважається видалення виразки з метою досягнення гемостазу. Необхідною умовою для цього є мобілізація дванадцятипалої кишки, а також періульцерозної зони. Спочатку проводять ревізію органів черевної порожнини для виключення супутньої патології. Потім оглядають та пальпують стінки шлунка, після чого досліджують дванадцятипалу кишку.

Субпілоричну частину оглядають без спеціальних прийомів, однак при необхідності огляду задньої стінки пілородуоденальної зони огляд та пальпацію проводять після розкриття у безсудинній ділянці шлунково-ободової зв'язки.

Для ревізії низхідного та нижньогоризонтального відділу дванадцятипалої кишки необхідно виконувати мобілізацію дванадцятипалої кишки за Кохером (роз'єднують парієнтальну очеревину по передньоверхньому контуру, після чого гострим та тупим методом виконують мобілізацію горизонтального та низхідного відділів дванадцятипалої кишки; при необхідності виділення низхідного, нижньогоризонтального та початкової частини висхідного відділів розсікають дуодено-товстокишкову зв'язку; для продовження мобілізації дванадцятипалої кишки до рівня згину розсікали приликаючи до неї парієнтальну очеревину та каудальний листок брижи товстої кишки).

Загальноновизнано, що органозберігаючі операції, які включають висічення кровоточивої виразки, доповнене ваготомією, є найменш травматичними, краще переносяться, супроводжуються меншою кількістю ускладнень [7]. Оперативне втручання на висоті кровотечі повинно тривати не більше 2 годин.

При виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, ускладненій кровотечею, нами були використані такі методики хірургічного лікування: циркулярне висічення виразки дванадцятипалої кишки виконано 6 (5,9 %) хворим основної групи та 20 (19,6 %) — групи порівняння; економне висічення виразки — 23 (22,5 %) хворим основної групи; субциркулярне висічення виразки дванадцятипалої кишки — 13 (12,7 %) хворим групи порівняння; локальне висічення виразки

дванадцятипалої кишки — 22 (21,5 %) хворим основної групи та 16 (15,7 %) хворим групи порівняння, 1 хворому основної групи і 1 — групи порівняння виконана резекція шлунка за Більрот I.

Під час операції трансназально вводили зонд № 18 за дуоденоєюнальний перехід (на 10–15 см) для декомпресії та ентерального зондового живлення.

Хірургічне лікування виразок передньої стінки дванадцятипалої кишки звичайно не вимагало значних зусиль в їх видаленні. Особливі технічні труднощі викликали виразки задньої стінки, які часто пенетрували до сусідніх органів, постбульбарні виразки, а також поєднання виразок передньої і задньої стінок дванадцятипалої кишки.

При локалізації виразки на задньоверхній стінці ми виконували перев'язку правої шлункової артерії та її гілок, що йдуть до навколотовиразкової зони. При розташуванні виразки на задньонижній стінці виконували перев'язку правих шлунково-чепцевих судин зі звільненням ділянки виразки. Цей вид мобілізації, який застосовували при пенетраціях в гепатодуоденальну зв'язку, дозволяв забезпечити повноту маніпуляцій в мобілізованій ділянці та виконати економне висічення змінених виразковим процесом патологічних тканин в зоні виразки.

При тій самій локалізації виразки, але без пенетрації в навколишні тканини ми виконували мобілізацію навколотовиразкової зони із збереженням основних судинних аркад і висіченням субстрату виразки з подальшою дуодено- або пілородуоденопластикою з використанням однорядного екстрамукозного інвертованого прецизійного шва.

При виразках задньої стінки застосовували економне висічення. Мобілізували пілоробульбарну зону; в шлунково-товстокишковій зв'язці біля краю поперечно-ободової кишки на рівні антрального відділу шлунка відкривалася чепцева сумка, розмір «вікна» становить до 10 см. Виділяли пілоропанкреатичну зв'язку та пересікали у безсудинній зоні ближче до задньої стінки воротаря, після чого становилося можливим дослідження задньої стінки луковиці дванадцятипалої кишки. Виявляються межі та виразність рубцевих процесів, глибина пенетрації.

У ретродуоденальному клітковинному просторі поза зоною патологічного вогнища методикою тунелізації відділяли задню стінку луковиці дванадцятипалої кишки від підшлункової залози. Краї пенетрації

виразки відсікали від підшлункової залози. Кратер пенетрації виразки залишався на підшлунковій залозі. Усю луковицю мобілізували по задній стінці до рівня інтимного судинного зрощення з голівкою підшлункової залози, при цьому оголялася гастродуоденальна артерія. Великі судинні гілки, які йдуть до задньої стінки луковиці, зберігалися.

Виконували економне висічення виразки задньої стінки луковиці, завдяки чому створювали широку дуоденотомію, через яку досліджували воротар та великий дуоденальний сосочок. Дуоденопластику з використанням комбінованого (однорядного прецизійного екстрамукозного інвертованого) шва виконували з заднього доступу, тобто через «вікно» у великому чепці після тампонування та прошивання кратера виразки з ТахоКомбом, та підкріпленням кутів пластики швами за типом замка.

При розповсюдженні виразки з задньої стінки на задньосередню або задньонижню стінки ми використовували комбінований доступ. Під бідактильним контролем через інфільтровану брижу луковиці, не ушкоджуючи луковичні судини, проводили прогумовану трималку та виконували економне висічення країв виразки та рубцевозмінених тканин періульцерозної зони. Потім виразковий кратер відчищали від шару некрозу за допомогою ложки Фолькмана, обробляли спиртом та тампонували ТахоКомбом з прошиванням кратера виразки, завдяки чому ми досягали гемостазу та від обмеження дуоденальної стінки від виразкового кратера. Після цього відновлювали просвіт дванадцятипалої кишки шляхом використання комбінованого (однорядного прецизійного екстрамукозного інвертованого) шва та підкріплювали кути швами за типом замка.

При кровотокових стенозуючих виразках пілородуоденального каналу вважали обов'язковим виконувати розширюючу пілородуоденопластику. При цьому, як правило, виразка знаходилася вище або нижче зони звуження. Розширюючу пілородуоденопластику виконували таким чином. При розташуванні виразки нижче за зону стенозування пілородуоденальної зони при її видаленні створювали значний дефіцит шлункової і дуоденальної стінок, тому відновлення травного каналу виконували переважно за рахунок великої кривизни.

У хворих з множинними виразками пілородуоденальної зони, коли їх висічення

викликало значні технічні труднощі, використовували спосіб циркулярного висічення виразки. Розтинали передне півколо пілоричного відділу шлунка вище за воротаря і нижче виразки, через всі шари прошивали судину, що кровоточить; висікали краї виразки задньої стінки і рубцевозмінених тканин; тампонували кратер виразки ТахоКомбом з її прошиванням. Потім задню та передню стінку анастомозу формували шляхом накладання комбінованого (однорядного прецизійного інвертованого серозно-м'язово-підслизового) шва з формуванням телескопічного інвагінації та зміцненням кутів анастомозу за допомогою накладання швів у вигляді замка.

Після виконання однієї з наведених методик пластики дванадцятипалої кишки виконували селективну проксимальну ваготомію за Холле. Цей вид ваготомії використовували тому, що досягається часткова денервація шлунка у межах тіла та фундальної частини, слизова оболонка яких має кислотопродукуючі клітини. Зберігаються основні гілки переднього та заднього стовбурів блукаючого нерва до антрального відділу (нерви Летарже). Тому іннервація антрального відділу при цьому не страждає, що зумовлює зберігання його нормальної функції.

У хворих групи порівняння використані традиційні вузлові шовкові шви за Toupet. На основі одержаних даних перебігу локальних процесів у зоні пластики та визначення ролі шарів стінки дванадцятипалої кишки у здатності утримання зони пластики та визначення причин розвитку післяопераційних ускладнень у хворих основної групи застосовано комбінований (однорядний прецизійний екстрамукозний інвертований) шов.

Накладання традиційного вузлового шва у хворих групи порівняння полягало в тому, що вкол хірургічної голки здійснювали зі сторони слизової не менше 4 мм від краю з виолом на серозній оболонці також не менше 4 мм від краю, з наскрізним прошиванням м'язового і підслизового шарів. Як шовний матеріал використовували шовк. При зав'язуванні шва цього виду спостерігалось недостатньо точне зіставлення країв рани, іноді з випинанням на поверхню серозної оболонки «надлишку» слизової. У ряді випадків шов був грубим. Спостерігалась також ішемізація лінії швів шириною до 10 мм, що було одним з несприятливих моментів при загоєнні гастро- чи дуоденотомної рани.

Накладання комбінованого (однорядного прецизійного екстрамукозного інвертованого) шва передбачало вкол голки в товщу на 2–3 мм зі сторони підслизової оболонки таким чином, щоб не травмувати слизову оболонку, з підхопленням м'язової та серозної оболонок, але без захоплення слизової з використанням ниток помірної строкі розсмоктування («Вікріл», Дексон) 3/0, що сприяло попередженню ішемізації лінії шва та зайвої травматизації зони шва. Прецизійність зіставлення створювала сприятливі умови для формування тонкого післяопераційного рубця. Після цього зав'язували шви вузликками у просвіт кишки. Куткові шви накладали для зміцнення.

**Результати та їх обговорення.** На підставі проведеного аналізу клінічного матеріалу хворих групи порівняння встановлені принципово важливі аспекти хірургічного лікування у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею, що вилились у розробленні нового виду шва та виду дуоденопластики при хірургічному лікуванні даної категорії хворих.

Результати лікування хворих основної групи та групи порівняння вивчено з використанням аналізу отриманих клініко-лабораторних й інструментальних методів дослідження з виявленням органічних та функціональних порушень і загальних усклад-

нень, зумовлених використанням виду висічення, пластики та іншими факторами.

У групі порівняння післяопераційний період ускладнився у 1 (2 %) випадку норицею, тобто частковою неспроможністю швів зони пластики, у 1 (2 %) — пневмонією.

В основній групі не відмічено жодного випадку неспроможності швів зони пластики. Всі хворі на 9–11-ту добу в задовільному стані виписані для подальшого лікування в умовах поліклініки. При контрольних оглядах через 1, 6 та 12 міс констатовано задовільний стан здоров'я.

#### Висновки

1. Органозберігаючі операції, які включають економне висічення кровоточивої виразки, доповнене ваготомією, є найменш травматичними, краще переносяться, супроводжуються меншою кількістю ускладнень. При відновленні цілісності просвіту дванадцятипалої кишки після висічення виразки оптимальним є накладання комбінованого (однорядного прецизійного екстрамукозного інвертованого) шва з використанням ниток помірної строкі розсмоктування.

2. Індивідуалізований підхід до вибору виду висічення виразки і виду шва дозволяє суттєво поліпшити сприятливий наслідок лікування у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

#### Список літератури

1. Гіленко І.О., Дем'янюк Д.Г., Горлачов М.І. та ін. Діагностика та лікування шлунково-кишкових кровотеч виразкової природи. Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, сер. Медицина 2001; 14: 127–129.
2. Chang T., Chen T., Shin C. et al. Partial or complete circular duodenectomy with highly selective vagotomy for severe obstructing duodenal ulcer disease: an initial experience. Arch. Surg. 1998; 133, 9: 998–1001.
3. Бойко В.В., Григоров Ю.Б., Криворотько И.В. Использование синтетического шовного материала «Викрил». Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Харьков, 1994; 1: 20.
4. Wang C., Nzen K., Chen M., Chen P. Effects of highly selective vagotomy and additional procedures on gastric emptying in patients with obstructing duodenal ulcer. Wld. J. Surg. 2001; 18: 131–137.
5. Асташов В.Л., Калинин А.В. Кровотечения из хронических гастродуоденальных язв: диагностика, тактика и хирургическое лечение. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2002; 1: 16–23.
6. Потапов Л.В., Морозов В.П., Дид-Зурабова Е.С. Обоснование дифференцированного подхода к хирургическому лечению язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Вестн. хирургии 2001; 3: 42–46
7. Майстренко Н.А., Мовчан К.Н. Хирургическое лечение язвы двенадцатиперстной кишки. СПб.: Гиппократ, 2000. 360 с.

#### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОТЕЧЕНИЕМ ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Д.А. Ештушенко

Прооперировано 102 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. Органосохраняющие операции, которые включают экономное иссечение кровоточащей язвы с выполнением ваготомии, считаются менее травматичными, лучше переносятся,

сопровождается меньшим количеством осложнений. При восстановлении целостности просвета двенадцатиперстной кишки после иссечения язвы оптимальным является использование комбинированного (однорядного прецизионного экстрамукозного инвертованного) шва, который позволяет значительно улучшить благоприятный исход оперативного лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением.

**Ключевые слова:** *кровооточащая язва двенадцатиперстной кишки, экономное иссечение язвы, комбинированный шов.*

#### **SURGERY TREATMENT OF PATIENTS WITH ULCERS OF THE DUODENUM, COMPLICATED BY BLEEDING**

***D.A. Yevtushenko***

102 patients has been operated with ulcers of the duodenum, complicated by bleeding. Organ-keeping operations, which include economical excision ulcers of the duodenum, complicated by bleeding with execution vagotomy, is considered less traumatic, are better carried, are accompanied smaller amount complications. When reconstruction of wholeness of the bright spot of the duodenum after excision of the canker optimum is an use multifunction (the single-in-line extramucosed inverted precession) of the seam, which allows vastly to perfect the favourable slope of the operative treatment patients with ulcers of the duodenum, complicated by bleeding.

**Key words:** *bleeding ulcer of the duodenum, economical excision of the ulcer, multifunction seam.*

*Поступила 05.06.08*

## АКУШЕРСТВО

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РУБРИКИ «РОДОРАЗРЕШЕНИЕ» КЛАССА XV МКБ-10 ПРИ АНАЛИЗЕ ИСХОДОВ РОДОВ

*Л.М. Рзакулиева*

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей  
им. А. Алиева, г. Баку*

Изучение репрезентативной совокупности (10 571 случаев родоразрешения) показало, что преобладающее большинство случаев родоразрешения — одноплодные и самопроизвольные — (63,2±0,5) %. Структура родов по видам родоразрешения в родильных подразделениях различная. Исходы родов зависят от способов родоразрешения. Разная структура случаев родоразрешения по его способам в родильных подразделениях играет существенную роль в формировании итогового показателя тяжелых исходов родов. Наиболее высокие показатели тяжелых исходов родов имеют место при следующих способах родоразрешения: роды одноплодные, родоразрешение с наложением щипцов или применением вакуум-экстрактора и с использованием других акушерских пособий, а также при многоплодных родах.

**Ключевые слова:** родоразрешение, исход родов, осложнения.

При изучении заболеваемости важным является сопоставимость полученных результатов в разных социально-экономических условиях. Для достижения такой цели ВОЗ рекомендует унифицированный подход, который изложен в МКБ-10. Считается, что практикующий врач, ответственный за лечение пациента, для каждого случая оказания медицинской помощи должен выбрать основное состояние, которое следует зарегистрировать, и любые другие состояния. При родовспоможении часто встречаются случаи, когда эпизод медицинской помощи имеет отношение к нескольким связанным состояниям.

Исходы родов в значительной степени зависят от способа родоразрешения, характер которого, в свою очередь, определяется течением беременности, состоянием плода и матери, возможностями родовспомогательного учреждения, уровня подготовки медицинского персонала [1–5]. При оценке качества и эффективности родовспомогательной помощи часто используются показатели, характеризующие конечные результаты родоразрешения: благополучие матери и ребенка [6]. Индикаторами неблагоприятного родоразрешения являются гибель плода и матери, осложнения родов и родоразрешения,

а также осложнения, связанные преимущественно с послеродовым периодом. Множество патологий плода и новорожденного, возникающих в перинатальном периоде, прямо и косвенно связано с качеством родоразрешения. В практическом здравоохранении все эти индикаторы применяются для оценки деятельности специалистов родовспомогательных учреждений. Однако часто процесс оценки, особенно когда он охватывает деятельность самого родовспомогательного учреждения, проводится без учета или без достаточного обоснования роли структуры родоразрешения по их способам (видам) в формировании конечного результата, несмотря на то что ВОЗ в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), в классе XV включала специальные рубрики (080–084), отражающие способы (виды) родоразрешения и предназначенные для кодирования заболеваемости. Принимая во внимание то, что в отечественной акушерской практике отсутствует научное обобщение характеристики родов по видам родоразрешения, мы попытались изучить данный вопрос.

Цель настоящего исследования — изучить особенности исхода родов в зависимости от вида родоразрешения.

**Материал и методы.** Исследования проводились на базе двух крупных родовспомогательных подразделений: родильных отделений Республиканской клинической больницы им. акад. М. Миркасимова и городской больницы № 3 (г. Баку). Были использованы архивные материалы за 1996–2005 гг.

Кодировка была проведена в соответствии с МКБ-10. Для статистического анализа применяли методы оценки качественных признаков и критерии Пирсона [7].

**Результаты и их обсуждение.** Итоговая информация о структуре видов (способов) родоразрешения приведена в табл. 1. В со-

Таблица 1. Распределение родов по видам родоразрешения

Виды родоразрешения по МКБ-10	Абс. число	%	Доверительный интервал
Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение, в том числе:	6681	63,2±0,5	62,2–64,2
в затылочном предлежании	3428	32,4±0,5	31,4–33,4
в ягодичном предлежании	1390	13,2±0,3	12,6–13,8
Роды одноплодные, родоразрешение с наложением щипцов или применением вакуум-экстрактора	671	6,3±0,2	5,9–6,7
Роды одноплодные, родоразрешение посредством кесарева сечения	1218	11,5±0,3	10,9–12,1
Роды одноплодные, родоразрешение с использованием другого акушерского пособия	1893	17,9±0,4	17,1–18,7
Роды многоплодные	108	1,1±0,1	0,9–1,3
Всего	10571	100,0	

Таблица 2. Частота наиболее тяжелых исходов родов

Виды родоразрешения	Подразделение	Кол-во родов	Мертворождаемость	
			абс.	‰
Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение	1	4965	24	4,8
	2	1716	10	5,8
	1+2	6681	34	5,1
Роды одноплодные, родоразрешение с наложением щипцов или применением вакуум-экстрактора	1	574	8	13,9
	2	97	2	20,6
	1+2	671	10	14,9
Роды одноплодные, родоразрешение посредством кесарева сечения	1	886	4	4,5
	2	332	4	12,0
	1+2	1218	8	6,6
Роды одноплодные, родоразрешение с использованием другого акушерского пособия	1	1714	26	15,2
	2	149	4	22,3
	1+2	1893	30	15,8
Роды многоплодные	1	67	1	14,9
	2	41	1	24,4
	1+2	108	2	18,5
Всего	1	8206	63	7,7
	2	2365	21	8,9
	1+2	10571	84	8,0

Примечание. Подразделение 1 — родильное отделение РКБ им. акад. М. Миркасимова, 2 —

ответствии с МКБ-10 точное определение способов родоразрешения во многом зависит от правильности заполнения истории родов. Обычно практические врачи детально не знают требований МКБ-10, выставляют диагнозы по своему выбору, не дифференцируют основное и другие состояния, а также процедуры родоразрешения. Поэтому распределение родов по видам родоразрешения требует тщательного изучения истории родов со стороны квалифицированного акушера-гинеколога. Так, например, роды одноплодные, самопроизвольные родоразрешения включают случай с минимальной помощью или без нее, с проведением эпизиотомии или без нее. Такие роды принято считать нормальными. По нашим оценкам, доля таких родов является максимальной, которая по данным выборочной совокупности колебалась в пределах 62,2–64,2 %. По данным истории родов нам удалось уточнить, что самопроизвольное родоразрешение при одноплодных родах отмечается в (32,4±0,5) % случаев. Доля самопроизвольного родоразрешения при ягодичном предлежании — (13,2±0,3) %.

*в зависимости от видов родоразрешения*

Осложнения родов и родоразрешения		Перинатальная патология		Осложнения послеродового периода	
абс.	‰	абс.	‰	абс.	‰
2978	599,8	3305	665,7	1042	209,9
968	564,1	1212	706,3	388	226,1
3946	590,6	4517	676,1	1430	214,0
378	658,5	400	696,9	172	299,7
68	701,0	65	670,1	30	309,3
446	664,7	465	692,9	202	301,0
562	634,3	525	592,6	251	283,3
209	629,5	171	515,1	86	259,0
771	633,0	696	571,4	337	276,7
1134	661,6	1156	674,5	438	255,5
111	620,1	124	692,7	47	262,6
1245	657,7	1280	676,2	485	256,2
43	641,8	58	865,7	18	268,7
22	536,7	40	975,6	12	292,7
65	601,7	98	907,4	30	277,8
5095	620,9	5444	663,4	1921	234,1
1378	582,7	1612	681,6	563	238,1
6413	612,4	7056	667,5	2484	235,0

родильное отделение городской больницы № 3.

Родильные отделения Республиканской клинической больницы и городской больницы № 3 различались друг от друга по величине удельного веса самопроизвольного родоразрешения при одноплодных родах — соответственно (60,5±7,9) и (72,6±1,1) % ( $p<0,01$ ), табл. 2.

Роды одноплодные, родоразрешение с наложением щипцов или применением вакуум-экстрактора в общей совокупности имели относительно небольшой удельный вес — (6,3±0,2) %; доверительный интервал — (5,9–6,7) %. По этому показателю сравниваемые родовспомогательные подразделения отличались друг от друга — (7,0±0,3) и (4,1±0,4) % ( $p<0,01$ ).

Родоразрешение посредством кесарева сечения при одноплодных родах отмечалось в (11,5±0,3) % случаев; доверительный интервал — (10,9–12,1) %. Величина этого показателя в сравниваемых родильных подразделениях составляла (10,8±3,1) и (14,0±0,7) % ( $p<0,05$ ).

Многоплодные роды [(1,1±0,1) % в составе общей совокупности] в обоих родильных отделениях [(0,8±0,1) и (1,7±0,3) %]

завершались комбинированными методами родоразрешения.

Удельный вес одноплодных родов с использованием других акушерских пособий в родильных отделениях указанных медучреждений различный —  $(20,9 \pm 0,5)$  и  $(7,6 \pm 0,6)$  % соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, родильные подразделения, являющиеся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии Аз.ГИУВ им. А. Алиева, имеют разный состав родов по способам (видам) родоразрешения, что в первую очередь обусловлено составом (возраст, порядковый номер беременности, одноплодность, многоплодность, наличие экстрагенитальной патологии) госпитализированных беременных по факторам, которые определяют показание к тем или иным методам родоразрешения. Следовательно, существующая тактика оценки и сравнения исходов родоразрешения по унифицированным критериям с заданной величиной показателя (уровня мертворождаемости, смерти рожениц, осложнений родов и послеродового периода и пр.) не может считаться адекватной. Очевидно, что при анализе необходимо учитывать как поводы для применения тех или иных способов родоразрешения, так и их структуры. Это подтверждается данными о частоте наиболее тяжелых исходов родов в зависимости от видов родоразрешения в разных родовспомогательных учреждениях (табл. 2). По полученным данным мы определили следующие закономерности.

Мертворождаемость относительно выше в случаях родоразрешения с наложением щипцов или с применением вакуум-экстрактора и с использованием другого акушерского пособия (относительно случаев произвольного родоразрешения дополнительный риск составляет соответственно 9,8 и 10,7 %).

#### Список литературы

1. Акулов С.А., Колпащикова Г.И., Обоскалова Т.А. Новые организационные технологии в службе родоразрешения. Здоровоохранение РФ 1998; 9.
2. Акушерско-гинекологическая помощь; Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова. М., 2000. 512 с.
3. Кулаков В.И., Фролова О.Г. Здоровье матери и новорожденного. Акушерство и гинекология 1994; 1: 3–6.
4. De Mijlder X., Thiery M. Влияние новой стратегии акушерской помощи на материнскую смертность и результаты акушерской помощи. Arch. Beld. Med. Scien. Нуд. 1989; 1–4: 67–69.
5. Избранные лекции по акушерству и гинекологии; Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова. Ростов н/Д.: Феникс, 2000. 512 с.
6. Гаврилова Л.В. Репродуктивное поведение населения Российской Федерации в современных условиях. Планирование семьи 1997; 2: 111–114.
7. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика. М., 1998. 459 с.

Мертворождаемость при многоплодных родах более чем в 2 раза (18,5 %) превышает таковую при одноплодных родах.

Частота осложнений родов и родоразрешения при нормальных родах (роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение) выше в родильном отделении РКБ им. акад. М. Миркасымова (599,8 и 564,1 %), а при родоразрешениях с наложением щипцов или применением вакуум-экстрактора (658,5 и 701,0 %) — в родильном отделении городской больницы № 3.

Частота перинатальной патологии при одноплодных нормальных и многоплодных родах выше в родильном отделении городской больницы № 3 (706,3 и 665,7 %; 975,6 и 865,7 %).

Если использовать исходы родов для оценки качества и эффективности, по материалам табл. 2 нельзя прийти к единому выводу, так как частота тяжелых исходов в сравниваемых подразделениях изменяется в разных направлениях в зависимости от способов родоразрешения.

Таким образом, изучение репрезентативной совокупности (10 571 случай родоразрешения) показало, что большинство случаев родоразрешения — одноплодные и самопроизвольные —  $(63,2 \pm 0,5)$  %. Структура родов по видам родоразрешения в родильных подразделениях различна. Исходы родов зависят от способов родоразрешения. Разная структура случаев родоразрешения по его способам в родильных подразделениях играет существенную роль в формировании итогового показателя тяжелых исходов родов. Наиболее высокие показатели тяжелых исходов родов имеют место при следующих способах родоразрешения: роды одноплодные, родоразрешение с наложением щипцов или применением вакуум-экстрактора и с использованием других акушерских пособий, а также при многоплодных родах.

**ВИКОРИСТАННЯ РУБРИКИ «РОЗРОДЖЕННЯ» КЛАСУ XV МКБ-10 ПРИ АНАЛІЗІ ЗАВЕРШЕННЯ ПОЛОГІВ***Л.М. Рзакулієва*

Вивчення репрезентативної сукупності (10 571 випадок розродження) показало, що переважна більшість випадків розродження — одноплідні і довільні — (63,2±0,5) %. Структура пологів за видами розродження у пологових підрозділах різняться один від одного. Завершення пологів залежать від способів розродження. Різна структура випадків розродження за його способами у пологових підрозділах відіграє суттєву роль у формуванні підсумкового показника тяжких завершень пологів. Найбільш високі показники тяжких завершень пологів мають місце при таких способах розродження: пологи одноплідні, розродження з накладанням щипців або застоюванням вакуум-екстрактора із використанням інших акушерських прийомів, а також при багатоплідних пологах.

*Ключові слова:* розродження, завершення пологів, ускладнення.

**HEADING USE «DELIVERY» A CLASS XV IDC-10 AT THE TERMINATION OF LABOR ANALYSIS***L.M. Rzakupiyeva*

10 571 cases of delivery has shown, that the prevailing majority of cases delivery monocarpic and spontaneous (63,2±0,5) %. The structure of sorts by kinds, delivery in maternity divisions differs from each other. Outcomes of sorts depend on ways delivery. The different structure of cases delivery on its ways in maternity divisions plays an essential role in formation of total place at the next ways delivery monocarpic, delivery with imposing a nipper or application vacuum — an extractor and with use of others obstetrical manuals, and also at polycarpic sorts.

*Key words:* delivery, termination of labor, complication.

*Поступила 17.06.08*

## УРОЛОГІЯ

## МОЖЛИВОСТІ РАНЬОГО ПРОГНОЗУВАННЯ ХАРАКТЕРУ ДИНАМІКИ АДЕКВАТНОСТІ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ ЧЕРЕЗ 6 МІСЯЦІВ У ПАЦІЄНТІВ З ТЕРМІНАЛЬНОЮ ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

*Н.М. Андон'єва**Харківський національний медичний університет**Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

У пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю, які одержують замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу, вивчені прогностична чутливість та інформативність клінічних і лабораторних параметрів відносно динаміки адекватності даного методу через 6 міс. Показано, що високу прогностичну значущість мають рівень уремичної інтоксикації і цитокінів, а також показники білкового обміну та залишкової функції нирок. Подано алгоритм прогнозування динаміки адекватності перитонеального діалізу через 6 міс його застосування.

**Ключові слова:** перитонеальний діаліз, термінальна хронічна ниркова недостатність, прогнозування, адекватність.

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) — це синдром, який розвивається в результаті важких порушень ниркових процесів, що призводять до розладу гомеостазу, і характеризується азотемією, порушенням водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги організму. Основними причинами розвитку ХНН найчастіше можуть бути первинний хронічний гломерулонефрит, діабетична нефропатія, нефропатії при системних захворюваннях сполучної тканини, а також хронічний пієлонефрит.

Кількість хворих, які потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), прогресивно зростає. Це лікування довічне і належить до одного з найдорожчих видів спеціалізованої медичної допомоги. У зв'язку з цим проблема термінальної стадії ХНН набуває усе більшого медико-соціального значення.

Перитонеальний діаліз (ПД) є широко розповсюдженою у світі альтернативою гемодіалізу [1, 2]. Основа методу полягає у здатності очеревини як ендогенної діалізної мембрани до транспорту рідин і розчинених речовин.

Вибір найбільш оптимального для конкретного хворого методу ЗНТ є найважливішим завданням, яке постає перед кліні-

цистом. Для вирішення цього питання необхідна розробка критеріїв прогнозу як ефективності терапії в цілому, так і прогнозування адекватності діалізу у процесі проведення постійного амбулаторного ПД (ПАПД) [3, 4].

Метою дослідження було визначення предикторів динаміки і ступеня адекватності діалізу при проведенні ПАПД.

**Матеріал і методи.** Обстежено 66 пацієнтів (26 чоловіків і 40 жінок) з термінальною ХНН, які отримували замісну терапію методом ПАПД протягом 6 міс в умовах Обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. Середній вік хворих на початку лікування ПД становив  $(43,50 \pm 2,72)$  року (від 21 до 71 року).

Причинами, що зумовили розвиток термінальної ХНН, були: хронічний гломерулонефрит (ХГН) — у 33 хворих (50,0 %), хронічний пієлонефрит (ХПН) — у 18 (27,3 %), цукровий діабет (ЦД) — у 11 (16,7 %), гіпертонічна хвороба — у 3 (4,5 %), амілоїдоз нирок — у 1 хворого (1,5 %).

В ході лікування ПАПД стан пацієнтів та адекватність діалізу оцінювали за допомогою клініко-лабораторного моніторингу, який включав визначення рівня сечовини

та креатиніну сироватки крові, гемоглобіну, феритину, трансферину, сироваткового заліза, загального білка, альбуміну, електролітів крові, показників фосфорно-кальцієвого обміну, артеріального тиску, маси тіла.

Залишкову функцію нирок до початку ПАПД оцінювали за кліренсом креатиніну, який розраховували за формулою Cockcroft-Gault [5].

Транспортні властивості очеревини визначали за результатами стандартизованого тесту перитонеальної рівноваги (PET-тест), який виконували за методикою Z.J. Twardowski [6].

Дозу (достатність) діалізу визначали за допомогою показника  $KT/V$ , запропонованого Gotch і Sargent [7], де  $K$  — діалізний кліренс сечовини, мл/хв;  $T$  — час лікування, хв;  $V$  — об'єм розподілення сечовини, мл. Індекс  $KT$  розраховували за формулою

$$KT = V_d \times D/P,$$

де  $V_d$  — об'єм діалізуючого розчину, що дремується з черевної порожнини, а  $D/P$  — відношення сечовини в діалізному розчині й плазмі.

При розробці критеріїв прогнозу використана процедура Вальда-Генкіна [8]. Прогностичну інформативність ознаки оцінювали за допомогою критерію Кульбака [8].

Для визначення прогностичних критеріїв відповідно до процедури Вальда-Генкіна всі хворі були розподілені на дві альтернативні групи: 1-ша група з позитивною динамікою (збільшенням) ступеня адекватності діалізу; 2-га — з негативною динамікою показника  $KT/V$ . Потім зіставляли частоти зустрічальності тієї чи іншої градації ознаки в групах і визначали прогностичні коефіцієнти (ПК) та інформативність показника (І).

**Результати та їх обговорення.** Одержані дані ПК і І загальноклінічних показників подано у табл. 1.

Із семи клінічних показників чотири виявили прогностичну значущість ( $I \geq 0,3$ ). При цьому всі ці ознаки мали помірну предикторську значущість ( $1,0 < I \leq 0,5$ ).

Найвищу прогностичну інформативність мав показник маси тіла хворого ( $I=0,86$ ). Потім у порядку зменшення інформативності ідуть: група крові хворого ( $I=0,69$ ), харак-

Таблиця 1. Клінічні критерії прогнозу динаміки адекватності діалізу через 6 міс ПАПД

Показник	Градації показника	ПК	І
Стать	Чоловіча	-2,3	0,52
	Жіноча	+2,0	
Маса тіла, кг	≤70	+1,8	0,86
	≥71	-4,2	
Група крові	0(I)	-2,6	0,69
	A(II)	+2,6	
	B(III)	-2,0	
	AB(IV)	-2,6	
САТ, мм рт. ст.	≤190	1,0	0,18
	≥191	-2,3	
ДАТ, мм рт. ст.	≤110	+1,0	0,17
	≥111	-2,3	
Характер захворювання	ХГН	-0,4	0,65
	ХПН	+3,6	
	ЦД	-3,2	
Вік хворого, років	≤40	+0,4	0,08
	41-45	0	
	≥46	-0,4	

*Примітка.* Знак «+» вказує на те, що дана градація ознаки характерна для збільшення адекватності діалізу; а знак «-» — для зниження адекватності діалізу.

тер захворювання ( $I=0,65$ ) і стать хворого ( $I=0,52$ ).

САТ і ДАТ мають дуже низьку значущість ( $I=0,18-0,17$ ), а вік хворого не має предикторських властивостей ( $I=0,08$ ).

За ПК сприятливий прогноз (збільшення адекватності діалізу через 6 міс ПАПД) характеризують: жіноча стать хворого, маса тіла до 70 кг, А(II) група крові, наявність у хворого ХПН, САД $\leq$ 190 мм рт. ст., а ДАД $\leq$ 110 мм рт. ст.

На несприятливий прогноз (зменшення КТ/V) вказують такі показники: чоловіча стать хворого; маса тіла  $\geq$ 71 кг; 0(I), В(III) або АВ(IV) група крові; наявність у хворого цукрового діабету; САД $\geq$ 191 мм рт. ст., а ДАД $\geq$ 111 мм рт. ст.

При визначенні предикторських властивостей залишкової функції нирок встановлено (табл. 2), що високу прогностичну інформативність виявив ренальний кліренс креатиніну ( $I=1,17$ ). Для діурезу встановлено помірна прогностична значущість ( $I=0,90$ ), а швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) не виявила предикторських властивостей ( $I=0,05$ ).

За даними табл. 2, збільшення адекватності діалізу через 6 міс ПАПД прогнозують діурез  $\leq$ 0,50 л і кліренс креатиніну  $\leq$ 40 л/тиж.

Зниження адекватності діалізу визначають діурез  $\geq$ 1,51 л і кліренс креатиніну  $\geq$ 40,1 л/тиж.

Ці дані вказують на те, що чим нижче залишкова функція нирок на старті ПАПД, тим більша ймовірність позитивної динаміки КТ/V. Такий, на перший погляд, парадокс, очевидно, пояснюється тим, що при низькій залишковій функції нирок ПАПД поліпшує її, залишкова функція нирок прямо корелює із КТ/V, що й приводить до підвищення останнього.

Показник адекватності діалізу мав помірну прогностичну інформативність ( $I=0,92$ ), що наближається до високої (табл. 3).

Як було запропоновано, початкові нижче середнього та низькі величини адекватності діалізу ( $\leq$ 2,50 у. о.) характеризували підвищення адекватності діалізу через 6 міс ПАПД. Помірні його значення (2,51–2,70 у. о.) не мали прогностичної значущості (ПК=0), а висока початкова адекватність діалізу ( $\geq$ 2,71 у. о.) визначає його зниження через 6 міс ПАПД.

Ступінь проникності перитонеальної мембрани (РЕТ-тест) ніякої прогностичної значущості не показав.

Серед показників уремичної інтоксикації високу прогностичну інформативність ( $I=2,22$ ) мав рівень сироваткового креатиніну (табл. 4), а помірну інформативність ( $I=0,56$ ) — вміст сироваткової сечовини.

Зниження адекватності діалізу прогнозує дуже високий рівень уремичної інтоксикації: рівні креатиніну  $\geq$ 1301 мкмоль/л і се-

Таблиця 2. Прогностична характеристика залишкової функції нирок

Показник	Градації показника	ПК	I
ШКФ, мл/хв	$\leq$ 1,50	+0,4	0,05
	$\geq$ 1,51	-0,4	
Діурез, л	$\leq$ 0,50	+1,2	0,90
	$\geq$ 0,51	-6,2	
Кліренс креатиніну, л/тиж	$\leq$ 40,0	+4,2	1,17
	$\geq$ 40,1	-2,5	

Таблиця 3. Прогностичні характеристики адекватності діалізу і властивостей перитонеальної мембрани

Показник	Градації показника	ПК	I
КТ/V, у. о.	$\leq$ 2,50	+2,1	0,92
	2,51–2,70	0	
	$\geq$ 2,71	-3,8	
РЕТ-тест, у. о.	$\leq$ 0,56	+0,4	0,06
	0,57–0,64	0	
	$\geq$ 0,05	-0,4	

Таблиця 4. Прогностична значущість показників уремичної інтоксикації, білкового, електролітного обміну, обміну заліза і цитокінів

Показник	Градації показника	ПК	I
Креатинін, мкмоль/л	≤1300	+6,2	2,22
	≥1301	-9,0	
Сечовина, ммоль/л	≤40,0	+1,5	0,56
	≥40,1	-3,2	
Альбумін, г/л	≤33,0	+4,0	0,93
	≥33,1	-2,0	
Загальний білок, г/л	≤52,0	-2,0	0,20
	52,1-60,0	0	
	≥60,1	-0,8	
Феритин, нг/мл	≤30,0	-3,0	0,75
	≥30,1	+2,3	
Сироваткове залізо, мкмоль/л	≤12,0	+1,5	0,42
	12,1-14,0	0	
	≥14,1	-4,6	
Трансферин, г/л	≤1,8	-2,0	0,34
	≥1,9	+1,5	
Гемоглобін, г/л	≤80,0	-1,5	0,17
	81,0-95,0	0	
	≥96,0	+1,5	
Фосфор, ммоль/л	≤2,40	-2,8	0,40
	≥2,41	+1,2	
Кальцій, ммоль/л	≤1,60	0	0,35
	1,61-2,00	-1,5	
	≥2,01	+2,6	
Натрій, ммоль/л	≤132,0	+1,0	0,35
	133-136	-2,0	
	≥137,0	+2,8	
Калій, ммоль/л	≤5,30	-1,0	0,33
	5,31-6,25	+1,5	
	≥6,26	-3,2	
ІЛ-6, пг/мл	≤7,5	+4,0	1,25
	7,6-10,0	-1,1	
	≥10,1	-5,6	
ФНО-α, пг/мл	≤20,0	+1,5	1,25
	20,1-40,0	-4,5	
	≥40,1	+3,6	

човини ≥40,1 ммоль/л. Посилення адекватності діалізу прогнозує більш низький рівень уремичної інтоксикації: вміст креатиніну ≤1300 мкмоль/л і сечовини ≤40,0 ммоль/л.

Серед показників білкового обміну помірну інформативність (I=0,93), що наближається до високої, мав рівень альбуміну (табл. 4), а дуже низьку інформативність (I=0,20) — вміст загального білка сироватки крові.

За ПК встановлено, що підвищення адекватності діалізу визначає рівень альбу-

міну ≤33,0 г/л, а його зниження — рівень альбуміну ≥33,1 г/л (табл. 4).

Із всіх показників обміну заліза найвища інформативність (I=0,75) встановлена для вмісту сироваткового феритину (табл. 4). Крім того, низька (0,3≤I<0,5) прогностична значущість встановлена для рівня трансферину (I=0,34) і сироваткового заліза (I=0,46), дуже низька — для рівня гемоглобіну (I=0,17).

За ПК (табл. 4) встановлено, що сприятливий прогноз визначають нормальні зна-

чення рівня феритину ( $\geq 30,1$  нг/мл) й трансферину ( $\geq 1,9$  г/л), а також знижений рівень сироваткового заліза ( $\leq 12,0$  мкмоль/л).

Зниження адекватності діалізу прогностують рівні феритину  $\leq 30,0$  нг/мл, сироваткового заліза  $\geq 14,1$  мкмоль/л і трансферину  $\leq 1,8$  г/л.

Показники електролітного обміну мали низьку прогностичну інформативність (табл. 4).

Про збільшення адекватності діалізу свідчать рівні фосфору  $\geq 2,41$  ммоль/л, кальцію  $\geq 2,01$  ммоль/л, натрію  $\leq 132,0$  або  $\geq 137,0$  ммоль/л, калію  $5,31-6,25$  ммоль/л.

Предикторами зменшення адекватності діалізу є рівні фосфору  $\leq 2,40$  ммоль/л, кальцію  $1,61-2,00$  ммоль/л, натрію  $133-136$  ммоль/л, калію  $\leq 5,30$  або  $\geq 6,26$  ммоль/л.

Отримані дані свідчать про те, що натрій і калій мали нелінійний зв'язок з динамікою КТ/V, причому зворотну залежність один до одного. Така залежність зрозуміла, тому що від співвідношення калію і натрію у клітині залежить ступінь її гідрофільності.

Прогностична значущість цитокінів була високою ( $I=1,25$ ) як для ІЛ-6, так і для ФНО- $\alpha$  (табл. 4). Рівень ІЛ-6 мав лінійний зв'язок з динамікою КТ/V, а ФНО- $\alpha$  — нелінійний. При цьому позитивний прогноз характеризують злегка підвищений або нормальний рівень ІЛ-6 ( $\leq 7,5$  пг/мл) і низький ( $\leq 20,0$  пг/мл) або підвищений рівень ФНО- $\alpha$  ( $\geq 40,1$  пг/мл).

Для зменшення адекватності діалізу характерні підвищений вміст ІЛ-6 ( $\geq 7,6$  пг/мл) і нормальний рівень ФНО- $\alpha$  ( $20,1-40,0$  пг/мл).

Встановлено, що стан організму за вивченими показниками на початку терапії ПАПД впливає на динаміку адекватності діалізу через 6 міс його проведення. Це дозволяє розробити алгоритм прогнозу динаміки КТ/V (табл. 5). У поданому алгоритмі відсутні ознаки з дуже низькою інформативністю ( $I < 0,30$ ). Відповідно до методики послідовної процедури всі ознаки подані у порядку зменшення інформативності.

За даними табл. 5, високу або близьку до неї інформативність мали показники, що

Таблиця 5. Алгоритм прогнозу динаміки показника адекватності ПАПД через 6 міс лікування

Показник	Градації показника	ПК	I
Креатинін, мкмоль/л	$\leq 1300$	+6,2	2,22
	$\geq 1301$	-9,0	
ІЛ-6, пг/мл	$\leq 7,5$	+4,0	1,25
	7,6-10,0	-1,1	
	$\geq 10,1$	-5,6	
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$\leq 20,0$	+1,5	1,25
	20,1-40,0	-4,5	
	$\geq 40,1$	+3,6	
Нирковий кліренс креатиніну, л/тиж	$\leq 40,0$	+4,2	1,17
	$\geq 40,1$	-2,6	
Альбумін, г/л	$\leq 33,0$	+4,0	0,93
	$\geq 33,1$	-2,0	
КТ/V, у. о.	$\leq 2,50$	+2,1	0,92
	2,51-2,70	0	
	$\geq 2,71$	-3,8	
Діурез, л	$\leq 0,50$	+1,2	0,90
	$\geq 0,51$	-6,2	
Маса тіла, кг	$\leq 70,0$	+1,8	0,86
	$\geq 71,0$	-4,2	
Феритин, нг/мл	$\leq 30,0$	-3,0	0,75
	$\geq 30,1$	+2,3	
Група крові	0(I)	-2,6	0,69
	A(II)	+2,6	
	B(III)	-2,0	
	AB(IV)	-2,6	

Продовження табл. 5

Показник	Градації показника	ПК	I
Характер захворювання	ХГН	-0,4	0,65
	ХПН	+3,6	
	ЦД	-3,2	
Сечовина, ммоль/л	≤40,0	+1,5	0,56
	≥40,1	-3,2	
Стать хворого	Чоловіча	-2,3	0,52
	Жіноча	+2,0	
Сироваткове залізо, мкмоль/л	≤12,0	+1,5	0,42
	12,1–14,0	0	
	≤14,1	-4,6	
Фосфор, ммоль/л	≤2,40	-2,8	0,40
	≥2,41	+1,2	
Кальцій, ммоль/л	≤1,60	0	0,35
	1,61–2,0	-1,5	
	≥2,01	+2,6	
Натрій, ммоль/л	≤132,0	+1,0	0,35
	133–136	-2,0	
	≥137,0	+2,8	
Трансферин, г/л	≤1,8	-2,0	0,34
	≥1,9	+1,5	
Калій, ммоль/л	≤5,30	-1,0	0,33
	5,31–6,25	+1,5	
	≥6,26	-3,2	

характеризують залишкову функцію нирок, уремичну інтоксикацію, обмін цитокінів і білка, стан адекватності діалізу й масу тіла. Крім того, високу прогностичну роль відігравав вміст прозапальних цитокінів.

За допомогою середніх значень інформативності можна комплексно оцінити внесок тієї чи іншої системи організму у прогноз динаміки КТ/V. Комплексна оцінка прогностичної значущості досліджених показників виглядає таким чином:

Показник	I
Уремична інтоксикація	1,39
Цитокіни	1,25
Обмін білка	0,93
КТ/V	0,92
ЗФН	0,90
Обмін заліза	0,50
Обмін електролітів	0,36

Визначаються три кластери: з високою, помірною та низькою інформативністю. До першого кластера увійшли ступінь уремичної інтоксикації (I=1,39) і рівень цитокінів (I=1,25). Кластер із середньою прогностичною значущістю становили обмін білка

(I=0,93), КТ/V (I=0,92) і залишкова функція нирок (I=0,90).

До кластера низької інформативності увійшли обмін заліза (I=0,50) і обмін електролітів (I=0,36). Ці дані свідчать про те, що ступінь уремичної інтоксикації й рівень прозапальних цитокінів є головними факторами, які визначають вектор адекватності діалізу протягом перших 6 місяців ПАПД.

Прогнозування динаміки КТ/V за допомогою розробленого алгоритму здійснюється шляхом алгебраїчного підсумовування ПК (табл. 5) до досягнення прогностичного порога, який при  $p < 0,05$  становить суму  $\geq 13,0$ . Якщо сума ПК більше нуля, прогнозують збільшення КТ/V, а якщо менше нуля — зниження КТ/V. У випадку, коли сума ПК не досягає прогностичного порога, прогноз розцінюється як невизначений.

Як приклад використання алгоритму наводимо випуску з історії хвороби.

Хвора № 8, 33 роки, діагноз — хронічний гломерулонефрит. Показники хворої № 8 перед лікуванням ПАПД подані в табл. 6.

Підсумовування перших трьох ПК дозволило досягти прогностичного порога

Таблиця 6. Алгоритм прогнозування динаміки адекватності ПАПД для хворої № 8

Показник	Хвора	ПК
Креатинін, мкмоль/л	1300	+6,2
ІЛ-6, пг/мл	7,0	+4,0
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	117,6	+3,6
Кліренс креатиніну, л/тиж	32,2	+4,2
Альбумін, г/л	30,0	+4,0
КТ/V, у. о.	2,0	+2,1
Діурез, л	0,4	+1,2
Маса тіла, кг	70	+1,8
Феритин, нг/мл	13,2	-3,0
Група крові	IV(AB)	-2,6
Характер захворювання	ХГН	-0,4
Сечовина, ммоль/л	44,1	-3,2
Стать	Жіноча	+2,0
Сироваткове залізо, мкмоль/л	14,2	-4,6
Фосфор, ммоль/л	3,9	+1,2
Кальцій, ммоль/л	2,05	+2,6
Натрій, ммоль/л	140,0	+2,8
Трансферин, г/л	1,2	-2,0
Калій, ммоль/л	4,25	-1,0

( $\Sigma$ ПК= +13,8). Сума ПК більше нуля свідчить на користь прогнозу збільшення адекватності діалізу через 6 міс ПАПД із надійністю 95 %. Підсумовування перших восьми показників дає  $\Sigma$ ПК=+27,3, що збільшує надійність даного прогностичного рішення до 98 %.

Через 6 міс ПАПД у даної хворої спостерігалось збільшення КТ/V з 2,0 у. о. на початку лікування до 3,5 у. о., тобто на 75 %, що повністю підтвердило даний прогноз.

#### Висновки

Встановлено взаємозв'язок комплексу клініко-лабораторних показників з характером і ступенем динаміки показника адекватності діалізу, що дало можливість встановити критерії прогнозу та на їх підставі створити алгоритм індивідуалізованого відбору хворих на постійний амбулаторний перитонеальний діаліз. Високу прогностичну значущість мають рівень уремичної інтоксикації і цитокінів, а також показники білкового обміну й залишкової функції нирок.

#### Список літератури

1. Гуревич К.Я., Константинов Ю.В., Шумилкин В.Р. и др. Перитонеальный диализ (пособие для врачей). СПб., 2003: 3.
2. Лісовий В.М., Андон'єва Н.М. Перспективи розвитку перитонеального діалізу як методу замісного лікування хворих на термінальну стадію хронічної ниркової недостатності в діалізному центрі м. Харкова. Експерим. і клініч. медицина 2007; 4: 137-144.
3. Колесник М.О., Кулизький М.В. Проблема адекватності діалізої терапії в Україні. Укр. журн. нефрології і діалізу 2007; 3 (15): 2-15.
4. Аден О'Нил. Роль перитонеального диализа в оптимизации результатов лечения больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2003; 5, 1: 69.
5. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16: 31-41.
6. Twardowski Z.J., Nolph K.D., Kbanna R. et al. Peritoneal equilibration test. Peritoneal Dialysis Bulletin Inc. 1987; 7: 138-147.

7. Rossert J.A., Wauters J.-P. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. NDT 2002; 3 (Suppl. 1): 19–28.

8. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1979. 295 с.

**ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХАРАКТЕРА ДИНАМИКИ АДЕКВАТНОСТИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

*Н.М. Андоньева*

У пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа, изучены прогностическая чувствительность и информативность клинических и лабораторных параметров в отношении динамики адекватности этого метода через 6 мес. Показано, что высокую прогностическую значимость имеют уровень уремической интоксикации и цитокинов, а также показатели белкового обмена и остаточной функции почек. Представлен алгоритм прогнозирования динамики адекватности перитонеального диализа через 6 мес его применения.

**Ключевые слова:** перитонеальный диализ, терминальная хроническая почечная недостаточность, прогнозирование, адекватность.

**POSSIBILITIES OF EARLY PREDICTION OF DYNAMICS CHARACTER OF ADEQUACY OF THE PERITONEAL DIALYSIS IN 6 MONTHS AT PATIENTS WITH TERMINAL CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY**

*N.M. Andon'eva*

The predict sensitivity and informativeness clinical and laboratory parameters, concerning dynamics of adequacy of peritoneal dialysis in 6 months are studied at patients with the terminal chronic renal insufficiency, receiving substitutional renal therapy by this method. It was shown, that high predict level of an uraemic intoxication, level of cytokines, and also indicators of an albuminous exchange and residual function of kidneys have the importance. The algorithm of forecasting of dynamics of adequacy peritoneal dialysis in 6 months of its application is presented.

**Key words:** peritoneal dialysis, terminal chronic renal insufficiency, prediction, adequacy.

*Поступила 21.03.08*

# ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АККОМОДАЦИОННО-КОНВЕРГЕНТНО-ФУЗИОННОЙ СИСТЕМЫ ШКОЛЬНИКОВ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАКТОРНЫХ МОДЕЛЕЙ

*С.Н. Лад, М.Л. Кочина*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Представлены результаты исследования аккомодационно-конвергентно-фузионной системы детей 7–10 лет, полученные в результате офтальмологического осмотра одних и тех же детей, проведенного с интервалом в два года. Для исследования связей в аккомодационно-конвергентно-фузионной системе детей использован факторный анализ. Установлено, что в исследуемый возрастной период аккомодационно-конвергентно-фузионная система окончательно не сформирована как у девочек, так и у мальчиков. Показаны существенные различия в структуре аккомодационно-конвергентно-фузионной системы у девочек и мальчиков.

**Ключевые слова:** зрительная система, аккомодация, конвергенция, фузия.

Формирование зрительной системы ребенка начинается с рождения и завершается к 15–16 годам, причем основной промежуток этого времени приходится на школьные годы. Исследование основных механизмов формирования зрительной системы детей в процессе обучения в школе приобрело в последнее время еще большую значимость в связи с более ранним возрастом поступления детей в школу, частой сменой учебных программ, значительно возросшим информационным насыщением школьных учебников [1–4]. Кроме того, исследования последних лет показали ухудшение состояния зрительных функций детей и подростков Украины [1–5]. По нашему мнению, это связано с тем, что резко изменилась видимая среда, ее цветовая гамма, структура окружающего человека пространства, появилось большое количество новых носителей визуальной информации: телевизор, монитор компьютера, миниатюрные дисплеи мобильных телефонов, миниатюрные электронные развлечения и др. [1, 2, 4]. Влияние многих визуально действующих факторов на растущую зрительную систему детей еще недостаточно изучено.

Переход к обучению ребенка в школе является одним из существенных переломных периодов жизни, так как в значительной

степени меняется социальная и информационная структуры его жизни. Подобные изменения можно считать глобальными для растущего детского организма, затрагивающими все его системы. Переход с дошкольного режима на режим школьного обучения, при котором основная тяжесть нагрузок ложится на зрительную систему, может неблагоприятно сказываться на ее функциональном состоянии и развитии функций зрения [2, 5]. Значительный интерес для ученых представляет исследование динамики развития зрительной системы в процессе обучения в школе и выявление особенностей взаимосвязей ее функциональных показателей в разные возрастные периоды, что позволит установить причины и спрогнозировать формирование патологии.

Самую массовую группу офтальмологической патологии у детей и подростков составляет миопия [3, 5]. Возникновение и прогрессирование миопии у современных школьников можно рассматривать как одно из неблагоприятных проявлений стрессовых психофизиологических и соматических реакций организма на условия современной жизни. Учебный процесс является одним из видов умственно-зрительного напряженно-го труда и в значительной мере определяет

функциональное состояние организма и особенно зрительной системы ребенка.

Целью данной работы явилась оценка особенностей взаимосвязей функциональных показателей зрительной системы детей младшего школьного возраста.

**Материал и методы.** Исследовали функциональные показатели зрительной системы учащихся младших классов в динамике обучения в школе. Под наблюдением находились 116 человек (70 мальчиков и 46 девочек). Зрительные функции одних и тех же детей были определены с интервалом в 2 года. Были сформированы две возрастные группы, зрительные функции в которых определялись в 7 и 9 и в 8 и 10 лет соответственно. Всем испытуемым определяли остроту зрения (ОЗ) правого и левого глаз, положение ближайшей точки конвергенции (БТК), положительные резервы аккомодации правого и левого глаз для дали (РА), конвергентные (ФРК) и дивергентные (ФРД) фузионные резервы для дали. Комплекс исследованных показателей характеризует аккомодационно-конвергентно-фузионную (АКФ) систему, обеспечивающую работу зрительной системы на близком расстоянии [6–8]. Все показатели определяли по стандартным методикам. В исследовании приняли участие дети, имеющие нормальную ОЗ. Распределение обследованных школьников по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение школьников по полу и возрасту

Возраст, лет	Мальчики	Девочки
7–9	52	36
8–10	18	10

Для оценки показателей АКФ-системы в процессе обучения в школе была сформулирована гипотеза об информативности структуры взаимосвязей этих показателей, которая должна изменяться с увеличением возраста. Для проверки указанной гипотезы был проведен факторный анализ имеющихся данных и построены соответствующие факторные структуры. Факторный анализ — метод, позволяющий редуцировать данные путем выявления зависимостей между ними до размеров, поддающихся анализу и интерпретации [9–11]. Использование данного метода не требует проверки распределения исследуемых показателей на нормальность.

**Результаты и их обсуждение.** Средние значения функциональных показателей АКФ-системы школьников, которым проводили повторный офтальмологический осмотр, представлены в табл. 2. По представленным данным, очевидно, что формирование АКФ-системы в процессе обучения в младшей школе происходит неравномерно. Так, в 8 лет как у мальчиков, так и у девочек наблюдается незначительное снижение РА относительно таковых у семилетних детей, которые у девочек следующей возрастной группы достоверно увеличиваются ( $p < 0,05$ ). У мальчиков к 10 годам РА остаются низкими, достоверно ниже, чем у девочек ( $p < 0,05$ ). Положение БТК как интегративного показателя, характеризующего аккомодацию, конвергенцию и фузию, изменяется с возрастом незначительно, однако к 10 годам появляется тенденция к росту показателя. ФРК с увеличением возраста также имеют тенденцию к увеличению, но этот показатель растет неравномерно.

Таблица 2. Средние значения функциональных показателей аккомодационно-конвергентно-фузионной системы

Пол	Возраст, лет	РА (Д)		БТК, см	ФРК (пр. Д)	ФРД (пр. Д)
		OD	OS			
Девочки	7	4,0±0,4	4,5±0,4	4,3±0,2	11,2±0,6	3,0±0,5*
	8	3,5±0,7	3,0±0,7	4,6±0,4	10,3±0,9	7,3±1,0
	9	7,0±0,6*	7,5±0,5*	4,7±0,2	16,9±1,1*	5,2±0,7
	10	5,7±0,8	4,3±1,1	5,3±0,6	8,0±1,1	1,4±0,9*
Мальчики	7	4,3±0,3	3,6±0,3	4,7±0,2	9,7±0,5	2,5±0,5*
	8	3,6±0,5	3,0±0,3	4,4±0,3	10,8±0,9	5,6±1,1
	9	3,2±0,5#	3,5±0,5#	4,5±0,3	10,3±0,9#	2,5±1,0#
	10	7,0±0,8*	7,2±0,9*	5,2±0,3	13,4±1,3	5,1±1,2

Примечание.  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении показателей: \* 8-летних школьников и школьников других возрастных групп; # 9-летних девочек и мальчиков.

Можно предположить, что у девочек к 9 годам значения ФРК и ФРД достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у мальчиков.

Боле полную информацию о динамике АКФ-системы школьников в процессе роста мы получили при анализе факторных структур, построенных для каждой исследованной группы. Факторные структуры девочек и мальчиков первой возрастной группы (7–9 лет) представлены на рис. 1. По данным рис. 1, в 7 лет факторные структуры как девочек, так и мальчиков достаточно пластичные, поскольку сформированы двумя факторами. У девочек полученная структура описывает только 46 % общей дисперсии, соответственно, вклад случайной составляющей велик и составляет 54 %. У мальчиков на случайную составляющую приходится 47 %. Конфигурация связей в факторных структурах мальчиков и девочек различная. Так, у девочек первый фактор можно назвать аккомодационно-фузионным, поскольку он объединяет сильными положительными связями РА и сильными отрицательными — БТК, ФРК и ФРД. Таким образом, фактор вызывает увеличение РА и снижение фузионной и конвергентной

составляющих. Вторым фактором может быть назван аккомодационно-дивергентным, поскольку объединяет сильными положительными связями РА и ФРД. Следовательно, конфигурация связей АКФ-системы в 7 лет у девочек не позволяет говорить о завершении ее формирования.

В этом возрасте у мальчиков АКФ-система также не сформирована. Первый фактор объединяет ФРК, ФРД и РА и может быть назван фузионно-аккомодационным, хотя в отличие от такового у девочек связи с ФРК и ФРД в нем положительные. Второй фактор АКФ-системы мальчиков имеет сходство с первым фактором, полученным у девочек, поскольку в него входят РА OD с сильной положительной связью, ФРК и ФРД с сильными отрицательными связями. Этот фактор также, как и у девочек, может быть назван аккомодационно-фузионным.

Показатель БТК как у девочек, так и у мальчиков в полученных факторных структурах представлен слабо. Это позволяет предположить некоторую слабость функции конвергенции в данном возрасте. В 7 лет дети только начинают активно читать и писать, что требует аккомодационно-конвергентных усилий, а конвергентная функция, обеспечиваемая работой глазодвигательных мышц, возможно, еще слабая. Скорее, в это время больше работает составляющая конвергенции, возникающая рефлекторно как ответ на аккомодацию.

Факторные структуры АКФ-системы школьников второй группы представлены на рис. 2. В этой группе значительно больше выражены различия между девочками и мальчиками. Так, в 8 лет у девочек факторная структура по-прежнему пластичная, поскольку образована двумя факторами, первый из которых можно назвать аккомодационно-конвергентно-фузионным, а второй — конвергентно-дивергентным. Вклад двух факторов в дисперсию составляет 75 %, на случайную составляющую приходится только 25 %, что позволяет предположить значительную роль указанных факторов в АКФ-системе девочек этого возраста. Можно отметить, что в первый фактор с сильной положительной связью вошла БТК. К 10 годам факторная структура АКФ-системы девочек значительно трансформировалась. Она представлена одним фактором, описывающим только 32 % общей дисперсии. Этот фактор приводит к росту фузионных резервов и может быть назван фузионным. Фузионные резервы обеспечива-

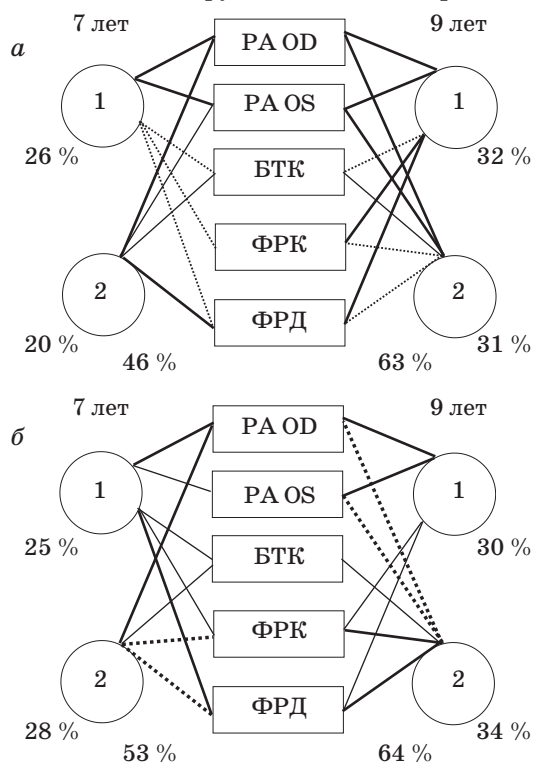


Рис. 1. Факторные структуры аккомодационно-конвергентно-фузионной системы девочек (а) и мальчиков (б) в 7 и 9 лет (жирная сплошная линия — сильная положительная связь, тонкая — слабая положительная связь, пунктирная — отрицательная, жирная линия —  $r > 0,7$ )

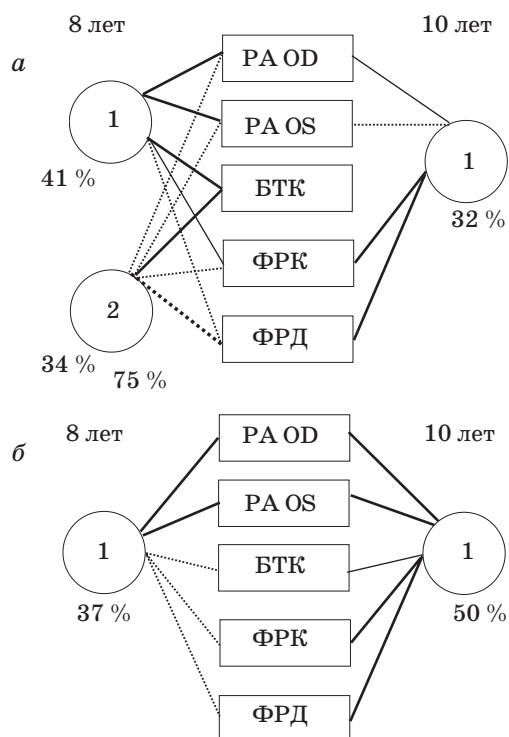


Рис. 2. Факторные структуры аккомодационно-конвергентно-фузионной системы девочек (а) и мальчиков (б) в 8 и 10 лет (жирная сплошная линия — сильная положительная связь, тонкая — слабая положительная связь, пунктирная — отрицательная, жирная линия —  $r > 0,7$ )

ют качественное бинокулярное зрение. Такие изменения в структуре связей с увеличением возраста девочек могут свидетельствовать, с одной стороны, о появлении значительного дисбаланса в АКФ-системе, с другой — о преобладании формирования механизмов бинокулярного зрения. В этот возрастной период у девочек начинается активное половое созревание [12], что, возможно, и стало причиной разбалансировки АКФ-системы.

Факторная структура АКФ-системы мальчиков 8 лет образована одним фактором, описывающим только 37 % общей дисперсии, вклад случайной составляющей большой — 63 %. Фактор объединяет все показатели, но значимые связи образованы только с РА. Остальные показатели входят в фактор со слабыми отрицательными связями. В связи с этим данный фактор можно назвать аккомодационным. Полученная конфигурация факторной структуры указывает фактически только на наличие сформированной аккомодационной функции, хотя в группе семилетних мальчиков (рис. 1) связи между показателями были более разно-

образными. Сравнение факторных структур мальчиков и девочек в восьмилетнем возрасте указывает на более совершенную конфигурацию АКФ-системы девочек. К 10 годам у мальчиков структура по-прежнему жесткая, но объединяет уже не только РА, но и фузионные резервы, поэтому фактор можно назвать аккомодационно-фузионным, он описывает уже 50 % общей дисперсии. Как и у девочек, у мальчиков в фактор входят фузионные резервы, что позволяет предположить активное формирование механизмов бинокулярного зрения. Сравнение факторных структур мальчиков и девочек в 10 лет позволяет увидеть достаточно большое сходство между ними. БТК вообще не входит в структуру девочек и образует очень слабые связи с аккомодационно-фузионным фактором мальчиков.

Таким образом, к 10 годам как у девочек, так и у мальчиков из трех основных функций, обеспечивающих зрительную работу на близком расстоянии, объединены в АКФ-систему только две — аккомодация и фузия, представленные в нашем исследовании резервами аккомодации и фузионными резервами. Возможно, функция конвергенции в этот возрастной период еще недостаточно зрелая, а конвергентные движения в значительной степени связаны именно с потребностями аккомодации и фузии.

Использование факторных моделей для исследования структуры связей в АКФ-системе детей разного возраста является перспективным, поскольку позволяет получить новую информацию о механизмах формирования зрительной системы в процессе обучения в школе.

### Выводы

1. У младших школьников (7–10 лет) аккомодационно-конвергентно-фузионная система, обеспечивающая бинокулярное восприятие зрительной информации на близком расстоянии, находится в стадии формирования, что необходимо учитывать при разработке учебных программ и составлении расписания уроков.

2. Формирование аккомодационно-конвергентно-фузионной системы у младших школьников происходит неравномерно, о чем свидетельствует достоверное снижение функциональных показателей в восьмилетнем возрасте.

3. К 10 годам как у девочек, так и у мальчиков из трех основных функций, обеспечивающих зрительную работу на близком

расстоянии, объединены в аккомодационно-конвергентно-фузионную систему только две — аккомодация и фузия, функция

конвергенции в системе представлена слабо и, возможно, обеспечивается за счет аккомодативной конвергенции.

#### Список литературы

1. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. Современные факторы визуального воздействия и их влияние на зрительный анализатор школьников. *Международ. мед. журн.* 1999; 5, 2: 133–135.
2. Кочина М.Л. Роль качества визуальной нагрузки в процессе формирования зрительной системы детей и подростков. *Гигиена населенных мест.* К., 1999; 35: 416–424.
3. Кочина М.Л., Яворский А.В., Маслова Н.М. Визуально-агрессивное окружение ребенка и «школьная миопия». *Гигиена населенных мест.* К., 2001; 38, II: 355–357.
4. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В., Маслова Н.М. Офтальмологические аспекты визуального окружения современного человека. *Офтальмол. журн.* 2001; 6: 54–57.
5. Маслова Н.М. Динаміка функціональних показників зорової системи дітей і підлітків в процесі навчання у школі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Донецьк, 2005. 20 с.
6. Сомов Е.Е. Введение в клиническую офтальмологию. СПб.: Изд-во ПМИ, 1991. 199 с.
7. Тимофеев Н.Н. Фузионные резервы и мышечное равновесие глаз у детей старшего дошкольного возраста. *Офтальмол. журн.* 1986; 8: 481–483.
8. Яворский А.В. Возрастная динамика фузионных резервов. *Медицина сегодня и завтра* 2004; 1: 198–200.
9. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ; В 2 кн. Кн. I. М.: Финансы и статистика, 1986. 366 с. Кн. II. М.: Финансы и статистика, 1987. 351 с.
10. Дюран Б., Одделл П. Кластерный анализ. М.: Статистика, 1977. 128 с.
11. Жамбю М. Иерархический кластер-анализ и соответствия. М.: Финансы и статистика, 1988. 343 с.
12. Физиология подростка; Под ред. Д.А. Фарбер. М.: Педагогика, 1988. 201 с.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ АКОМОДАЦІЙНО-КОНВЕРГЕНТНО-ФУЗІЙНОЇ СИСТЕМИ ШКОЛЯРІВ МОЛОДШОГО ВІКУ З ВИКОРИСТАННЯМ ФАКТОРНИХ МОДЕЛЕЙ

*С.М. Лад, М.Л. Кочина*

Подано результати дослідження акомодацийно-конвергентно-фузійної системи дітей 7–10 років, одержані при офтальмологічному обстеженні тих самих дітей з інтервалом у два роки. Для дослідження зв'язків у акомодацийно-конвергентно-фузійній системі дітей використовували факторний аналіз. Встановлено, що в досліджуваний віковий період акомодацийно-конвергентно-фузійну систему остаточно не сформовано як у дівчинок, так і у хлопчиків. Доведено наявність суттєвих відмінностей в структурі акомодацийно-конвергентно-фузійної системи дівчинок і хлопчиків.

*Ключові слова:* зорова система, акомодация, конвергенция, фузия.

#### THE RESULTS OF STUDY OF JUNIOR SCHOOLCHILDREN'S ACCOMMODATION-CONVERGENCE-FUSION SYSTEM WITH FACTOR MODELS USE

*S.N. Lad, M.L. Kochina*

The results of study of 7–10 years old children accommodation-convergence-fusion system, which had been obtained during the same children observation with two years interval, are presented. The factor analysis had been used for connections in accommodation-convergence-fusion system study. It was found, that the accommodation-convergence-fusion system is not formed completely in boys and girls in examined age period. The presence of significant differences in accommodation-convergence-fusion system structure of boys and girls had been shown.

*Key words:* visual system, accommodation, convergence, fusion.

*Поступила 11.06.08*

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ АККОМОДАЦИОННО-КОНВЕРГЕНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОДРОСТКОВ ПРИ ИГРЕ НА МОБИЛЬНОМ ТЕЛЕФОНЕ

*А.В. Яворский*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Представлены результаты исследования влияния игры на мобильном телефоне на состояние зрительной системы подростков. Показано, что функциональная система обеспечения игры на мобильном телефоне не формируется, а пути адаптации индивидуальны для каждого из испытуемых. Во многих случаях в зависимости от исходного состояния зрительной системы детей и подростков возможно формирование донозологических и патологических состояний.

**Ключевые слова:** зрительная система, адаптация, донозоология, патологическое состояние.

Широкое распространение мобильных телефонов у детей, подростков и молодежи и оснащение их компьютерными играми привело к тому, что многие пользователи мобильной связи достаточно много времени посвящают играм. Несмотря на то что экран мобильного телефона, как и экран компьютера, является жидкокристаллическим монитором, зрительная задача пользователя усложнена мелкими размерами экрана и символов.

Поскольку монитор мобильного телефона имеет малые размеры, предъявляемые игроку в процессе игры символы также малы. Известны исследования, касающиеся оценки влияния миниатюрных электронных развлечений на функциональные показатели зрительной системы [1–7], однако в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии на них игры на мобильном телефоне. Поскольку данный вид развлечений сродни компьютерным играм, только в миниатюрном исполнении, нами был применен тот же методический подход к оценке функциональных показателей, что и при компьютерной игре на большом дисплее [2–9]. Исходя из размеров игровых объектов, не соответствующих гигиеническим требованиям [1, 4], можно предположить, что игра на мобильном телефоне в течение часа вызывает неблагоприятные изменения в зрительной системе.

Наш интерес к влиянию игры с миниатюрным электронным развлечением в виде мобильного телефона на зрительную систему обусловлен широким распространением такого вида деятельности среди детей и молодежи. Постоянные занятия играми на ми-

ниатюрном экране в конечном итоге приведут к формированию асимметричной функциональной системы, причем зрительные функции одного из глаз такой системы будут снижаться. Такая асимметрия функционирования зрительной системы была выявлена у профессиональных пользователей с использованием поляризационно-оптического метода [16].

Целью исследования явилась оценка влияния зрительного труда с мелкими движущимися объектами (игра, реализованная на экране мобильного телефона) на функциональные показатели аккомодационно-конвергентной системы (АКС).

**Материал и методы.** АКС обеспечивает восприятие зрительной информации на близком расстоянии. В нашем исследовании АКС представлена положительными резервами аккомодации (РА), ближайшими точками ясного зрения (БТЗ) и конвергенции (БТК). РА характеризуют максимальное напряжение аккомодации для дали и близи, БТЗ — для близи, БТК является интегративным показателем, объединяющим аккомодацию, конвергенцию и фузию [10]. Все показатели определяли по стандартным методикам. В наших экспериментах приняли участие 24 человека в возрасте  $(15,0 \pm 0,5)$  лет с нормальной остротой зрения (ОЗ). Всем испытуемым был проведен офтальмологический осмотр, включавший биомикроскопию оптических сред глаза и офтальмоскопию, определение ОЗ, РА, положения БТЗ и БТК, характера зрения и ведущего глаза.

Обработка полученных данных проведена с использованием непараметрического критерия знаков, метода анализа альтернативных признаков [11] и факторного анализа [12, 13].

**Результаты и их обсуждение.** Распределение испытуемых в зависимости от динамики показателей зрительной системы в процессе игры на мобильном телефоне представлено в табл. 1. Данные показывают, что у большинства лиц РА не изменяются (52 %

имеющиеся различия. Данные, представленные в табл. 2, подтверждают отсутствие единообразной реакции глаз зрительной системы на игру на мобильном телефоне. Для оценки влияния визуальной нагрузки в виде игры на экране мобильного телефона на зрительную систему подростков была сформулирована гипотеза об информативности структуры взаимосвязей показателей АКС, которая должна изменяться в процессе зрительного труда. Для проверки указан-

Таблица 1. Распределение испытуемых в зависимости от динамики показателей зрительной системы в процессе игры на мобильном телефоне, %

Динамика показателя	РА		БТЗ		БТК
	OD	OS	OD	OS	
Рост	13,0±0,4	26,0±1,9*	61,0±2,2	43,0±2,6*	43,0±2,6
Уменьшение	35,0±2,2	17,0±1,7*	22,0±1,9	35,0±2,2*	43,0±2,6
Отсутствие динамики	52,0±2,3	57,0±2,6	17,0±1,7	13,0±0,4	14,0±1,6

\*  $p < 0,001$ .

Таблица 2. Функциональные показатели зрительной системы

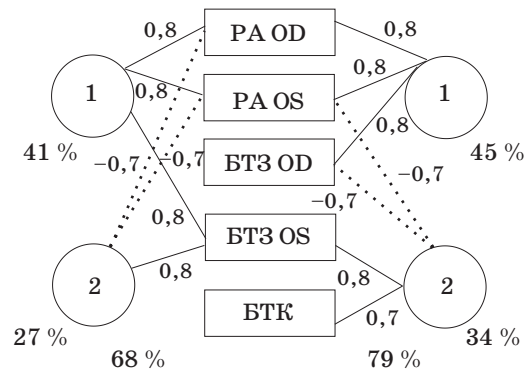
Срок исследования	ОЗ			
	даль		вблизи	
	OD	OS	OD	OS
До игры	1,10±0,06	1,10±0,04	0,94±0,02	0,94±0,02
После игры	1,00±0,05	1,00±0,05	0,94±0,02	0,93±0,02

\*  $p < 0,05$ ; достоверно при сравнении показателей до и после игры.

для правого глаза и 57 % — для левого), а у остальных просматриваются разнонаправленные изменения показателя для правого и левого глаз. Так, для правого глаза рост РА наблюдается почти в 3 раза чаще, чем для левого, тогда как для левого глаза имеются более разнонаправленные изменения. Для БТЗ правого глаза наиболее выражен рост, а для БТЗ левого глаза — разнонаправленные изменения. Как рост, так и убывание показателя БТК наблюдаются с разной частотой. Очевидно, что разнонаправленная динамика показателей, свойственная разным видам реакции зрительной системы на нагрузку, не указывает на сформированную функциональную систему обеспечения такого вида деятельности.

Средние значения функциональных показателей до и после игры на мобильном телефоне представлены в табл. 2. Поскольку у испытуемых встречаются три вида реакции зрительной системы на визуальную нагрузку (соответствующие утомлению, переутомлению или успешной адаптации), вычисленные средних значений показателей нивели-

ной гипотезы был проведен факторный анализ имеющихся данных [11–13] и построена факторная структура АКС до и после игры на мобильном телефоне (рисунок).



Факторная структура аккомодационно-конвергентной системы подростков при игре на мобильном телефоне: сплошная линия — положительная связь, пунктирная — отрицательная

До работы структура представлена двумя факторами. В первый фактор — «аккомодационный» — входят РА и образуют средние по силе положительные связи. Значи-

мую положительную связь с «аккомодационным» фактором имеет только БТЗ левого глаза, остальные связи показателей с фактором слабые. Второй фактор — «аккомодационно-конвергентный» — образует средние по силе отрицательные связи с РА и положительную связь с БТЗ левого глаза, остальные связи слабые положительные. Вклад первого фактора в общую дисперсию — 41 %, второго — 27 %, суммарный вклад — 68 %.

После работы вклад первого и второго факторов немного усилился и составил соответственно 45 и 34 %. Суммарный вклад факторов составил 79 %.

Конфигурация связей «аккомодационно-го» фактора изменилась за счет усиления положительных связей РА и появления сильной положительной связи с БТЗ правого глаза, тогда как связь с БТЗ левого глаза снизилась, а с БТК — немного повысилась. «Аккомодационно-конвергентный» фактор связан положительной связью средней силы с *исследованных до и после игры на мобильном телефоне*

РА (D)		БТЗ, см		БТК, см
OD	OS	OD	OS	
6,0±0,5	5,7±0,3	6,9±0,4	7,4±0,5	5,7±0,3
5,3±0,3*	5,4±0,3	7,7±0,2*	7,0±0,3	5,9±0,4

БТЗ левого глаза и БТК и отрицательными связями с РА и БТЗ правого глаза. По конфигурации возникшей факторной структуры можно указать два возможных направления адаптации системы к данному виду нагрузки. Так, первое направление, исходя из динамики показателей, приводит к развитию зрительного утомления. Об этом свидетельствуют снижение РА и рост БТЗ и БТК [14]. Второе направление, сходное со спазмом аккомодации, характерно для зрительного переутомления. Это подтверждает рост РА и приближение к глазам БТЗ и БТК. Однако в данной факторной структуре эти направления выражены не достаточно ярко по сравнению с другими видами деятельности [15].

Полученные с использованием факторного анализа результаты свидетельствуют о том, что единая по конфигурации функциональная система обеспечения игры на мобильном телефоне не формируется, а пути адаптации индивидуальны для каждого из испытуемых.

В ходе исследования реакции зрительной системы на игру, реализованную на мобильном телефоне, показана разнонаправленная динамика показателей зрительной системы, свойственная разным путям адаптации. Это, в свою очередь, указывает на отсутствие сформированной функциональной системы для обеспечения такого вида зрительной деятельности. Кроме того, можно отметить наличие явной асимметрии между правым и левым глазом, что, с одной стороны, указывает на нарушения в аппарате бинокулярного зрения, а с другой — свидетельствует о негативном воздействии на зрительную систему.

Результаты исследования показали, что данный методический подход к оценке влияния зрительной нагрузки на функциональное состояние зрительной системы является перспективным для офтальмологических, физиологических и гигиенических исследований и регламентации визуально действующих факторов.

### Выводы

1. Игра на мобильном телефоне вызывает значительный дисбаланс показателей зрительной системы, что указывает на явно нефизиологический характер такого вида зрительной нагрузки.

2. Единая по конфигурации функциональная система обеспечения игры на мобильном телефоне не формируется, а пути адаптации индивидуальны для каждого из испытуемых. Они обусловлены исходным структурно-функциональным состоянием зрительной системы, значениями функциональных резервов.

3. При длительном использовании игр на мобильном телефоне в детском и подростковом возрасте необходим постоянный контроль зрительных функций специалистами, поскольку чрезмерное увлечение миниатюрными электронными развлечениями может послужить причиной донологических и патологических изменений зрительной системы.

## Список литературы

1. Яворский А.В. Результаты исследования реакции функциональных показателей зрительной системы детей и подростков на миниатюрные электронные развлечения. Гигиена населенных мест. К., 2003; 42: 456–459.
2. Кочина М.Л. Роль качества визуальной нагрузки в процессе формирования зрительной системы детей и подростков. Гигиена населенных мест. К., 1999; 35: 416–424.
3. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В., Маслова Н.М. Офтальмологическая оценка игровых средств отображения информации. Медицинская экология. Гигиена производственной и окружающей среды: Сб. научн. тр. Харьков, 2000: 41–44.
4. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. и др. Гигиеническая оценка влияния игровых средств отображения информации на зрительную систему детей. Довкілля та здоров'я 2000; 3 (14): 37–38.
5. Кочина М.Л., Яворский А.В., Маслова Н.М. Визуально-агрессивное окружение ребенка и «школьная миопия». Гигиена населенных мест. К., 2001; 2, 38: 355–357.
6. Кривонос М.В., Кочина М.Л., Подригало Л.В. и др. Технология гигиенической экспертной оценки игровых средств отображения информации. Вестн. гигиены и эпидемиологии 2001; 5, 1: 61–67.
7. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. Современные факторы визуального воздействия и их влияние на зрительный анализатор школьников. Междунар. мед. журн. 1999; 2: 133–135.
8. Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В., Маслова Н.М. Офтальмологические аспекты визуального окружения современного человека. Офтальмол. журн. 2001; 6: 54–57.
9. Кочина М.Л., Яворский А.В. Динамика функциональных показателей зрительной системы подростков при контактах с разными видами визуальной нагрузки. Гигиена населенных мест. К., 2005; 46: 362–365.
10. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина, 1999. 239 с.
11. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладный регрессионный анализ; В 2 кн. Кн. I. М.: Финансы и статистика, 1986. 366 с.; Кн. II. М.: Финансы и статистика, 1987. 351 с.
12. Дюрэн Б., Одделл П. Кластерный анализ. М.: Статистика, 1977. 128 с.
13. Жамбю М. Иерархический кластер-анализ и соответствия. М.: Финансы и статистика, 1988. 343 с.
14. Сомов Е.Е. Методы офтальмоэргоники. Л.: Наука, 1989. 157 с.
15. Кочина М.Л., Яворский А.В., Ковтун М.И. Динамика взаимосвязей функциональных показателей зрительной системы студентов в процессе работы на компьютере. 17<sup>th</sup> Intern. Crimean Conference «Microwave & Telecommunication Technology», Sept. 10–14, 2007: 58–59.
16. Кочина М.Л. Структурно-функціональна організація пристосувальних процесів у зоровій системі до навантаження різного виду: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. К., 1996. 32 с.

#### ФУНКЦИОНАЛЬНА ФАКТОРНА МОДЕЛЬ АКОМОДАЦІЙНО-КОНВЕРГЕНТНОЇ СИСТЕМИ ПІДЛІТКІВ ПРИ ГРІ НА МОБІЛЬНОМУ ТЕЛЕФОНІ

*О.В. Яворський*

Наведено результати дослідження впливу гри на мобільному телефоні на стан зорової системи підлітків. Показано, що функціональна система забезпечення гри на мобільному телефоні не формується, а шляхи адаптації індивідуальні для кожного з випробуваних. У багатьох випадках в залежності від вихідного стану зорової системи дітей і підлітків можливе формування донозологічних і патологічних станів.

**Ключові слова:** зорова система, адаптація, донозонологія, патологічний стан.

#### THE FACTORIAL FUNCTIONAL MODEL OF ACCOMMODATION CONVERGENT SYSTEM OF ADOLESCENTS DURING THE GAME WITH MOBILE PHONE

*A.V. Yavorsky*

The results of research of the game with mobile phone influence on adolescences visual system are presented. It was shown, that the functional system for provision of the game with mobile phone is not forming. The ways of adaptation are individual for each probationer. The formation of prenosological and nosological states is possible depending on the initial state of children and adolescences visual system in many cases.

**Key words:** visual system, adaptation, prenosological, pathological states.

Поступила 19.02.08

# СТОМАТОЛОГІЯ

## УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА ОБЪЕМНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ГРАНИЦ БАЗИСА ПОЛНОГО СЪЕМНОГО ПЛАСТИНОЧНОГО ПРОТЕЗА С ПОМОЩЬЮ ТЕРМОПЛАСТИЧЕСКОГО ОТТИСКНОГО МАТЕРИАЛА «ОРТОКОР-СТ»

*А.В. Доля*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Предложена усовершенствованная методика объемного моделирования границ базиса полного съемного пластиночного протеза с помощью термопластического оттискного материала «Ортокор-СТ». Представлены некоторые клинические результаты ее применения.

*Ключевые слова:* полный съемный протез, границы базиса протеза, «Ортокор-СТ».

Социально-демографические показатели, социально-экономические факторы, несвоевременное комплексное лечение заболеваний пародонта, осложнения после терапевтических манипуляций, ведущих к экстракции зубов, неумение или нежелание квалифицированно использовать для протезирования «проблемные зубы» (подвижные, имеющие значительное обнажение корня, находящиеся вне дуги зубного ряда), ошибки при выборе конструкции протезов, ведущие к перегрузке опорных зубов и последующему хирургическому вмешательству, — все эти факторы формируют неуклонный рост количества больных, нуждающихся в ортопедическом лечении полными съемными конструкциями протезов, и определяют практическую значимость проблемы [1–4].

Полная потеря зубов приводит к резким нарушениям жевательного аппарата, носового дыхания и дикции. Происходят изменения лицевого скелета и формы лица, особенно его нижней трети, вследствие чего заметно уменьшаются вертикальные размеры лица, причем губы и щеки западают, и более резко выступает подбородок, носогубные и подбородочная складки становятся более глубокими. Все эти изменения влияют на психическое и соматическое состояние человека [2].

Ортопедическое лечение больных с полной адентией является одной из сложнейших задач ортопедической стоматологии. Конечный результат такого лечения заключается в восстановлении утраченной функции жевания, норм эстетики и речи [5–7]. Основной задачей на этапе получения функционального оттиска является формирование клапанной зоны. Она определяется различным положением границ базиса протеза при его смещениях по отношению к отдельным участкам слизистой оболочки во время функции. При этом края протеза образуют клапан, способствующий фиксации и стабилизации протеза [8, 9].

Цель работы — усовершенствование методики объемного моделирования границ базиса полного съемного пластиночного протеза термопластическим оттискным материалом «Ортокор-СТ».

**Материал и методы.** На базе Харьковской областной стоматологической поликлиники нами обследовано и проведено ортопедическое лечение 73 пациентов: 30 (41 %) женщин и 43 (59 %) мужчин — в возрасте от 40 до 86 лет с полной вторичной адентией: верхней и нижней челюсти — 46 (63 %) человек, верхней челюсти — 16 (22 %), нижней челюсти — 11 (15 %). При отборе пациентов руководствовались основными показаниями к изготовлению полных

съемных конструкций зубных протезов, учитывали степень атрофии костной ткани и состояние слизистой оболочки альвеолярных отростков.

Среди отобранных пациентов впервые протезировалось 26 (35,5 %) человек, повторно — 47 (64,5 %).

В процессе ортопедического лечения было изготовлено 119 полных съемных пластиночных протезов: 92 (77 %) — для верхней и нижней челюстей, 16 (13 %) — только на верхнюю челюсть, 11 (9 %) — только на нижнюю челюсть.

Для проведения клинических исследований в зависимости от способа оформления границ ложки-базиса при ортопедическом лечении полными съемными пластиночными протезами были сформированы две группы по 19 человек в каждой. Пациентам контрольной группы (группа А) протезы изготавливали по общепринятой методике с применением ложек-базисов. В основной группе (группа В) ортопедическое лечение проводили съемными пластиночными протезами с применением объемного моделирования границ ложки-базиса, используя термопластический материал «Ортокор-СТ». В зависимости от степени атрофии костной ткани обеих челюстей пациенты были распределены на три подгруппы:

- подгруппа 1 [А1, В1 — по 6 (31,6 %) человек] — на верхней челюсти I–II тип по Н. Schröder и на нижней — I тип по L. Köhler;
- подгруппа 2 [А2, В2 — по 6 (31,6 %) человек] — на верхней челюсти III тип по Н. Schröder и на нижней — II тип по L. Köhler;
- подгруппа 3 [А3, В3 — по 7 (36,8 %) человек] — на верхней челюсти III тип по Н. Schröder, на нижней — III–IV тип по L. Köhler.

Анатомические оттиски получали по общепринятой методике. Затем лабораторным способом изготавливали ложку-базис с прикусными валиками из тугоплавкого воска, припасовывали ее в полости рта с помощью функциональных проб Гербста, определяли высоту прикуса в положении центральной окклюзии. После этого истончали наружную поверхность края ложки-базиса, создавали уступ по всему краю (за исключением линии «А») на ее внутренней поверхности с помощью торцевой цилиндрической фрезы диаметром 2 мм. Глубина уступа — 2 мм, высота — 2,0–2,5 мм. Затем наносили валики шириной 5–7 мм из термопластической оттискной массы «Ортокор-СТ». Край ложки-базиса оформляли с

помощью пассивных и активных движений мимической и жевательной мускулатуры в течение 20–30 мин, после чего извлекали ложку-базис, промывали холодной проточной водой и проводили оценку качества оттиска. Следующим этапом получали функционально-присасывающийся оттиск по общепринятой методике.

Для проверки уровня соответствия полных съемных пластиночных протезов протезному ложе проводили сравнительную оценку количества коррекций готовых протезов и изучали показатели жевательной эффективности протезов, изготовленных по общепринятому и предлагаемому методу оформления границ протеза.

У всех обследованных пациентов изучали показатели количества коррекций и жевательной эффективности.

Клиническую оценку обследования пациентов проводили в день наложения протезов на протезное ложе, через 7 дней, 1, 6 и 12 мес.

При выполнении исследования использованы статистические методы оценки достоверности получаемых результатов [10, 11].

**Результаты и их обсуждение.** В каждом клиническом случае в день наложения полного съемного протеза проводили коррекцию окклюзионной поверхности. Все последующие коррекции — коррекции границ протезного базиса. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели среднего количества коррекций в подгруппах

Подгруппа	Среднее кол-во коррекций	p
A1	3,30±0,25	<0,01
B1	1,5±0,5	
A2	4,2±0,5	<0,01
B2	2,3±0,5	
A3	3,9±0,5	<0,05
B3	2,3±0,5	

*Примечание.* p — достоверность результатов при сравнении показателей соответствующих подгрупп группы А и В.

Проанализировав полученные результаты, мы можем отметить, что среднее количество коррекций в подгруппе А1 в 2,2 раза (p<0,01) больше, чем в подгруппе В1, в подгруппе А2 в 1,8 раза (p<0,01) больше, чем в подгруппе В2, в подгруппе А3 в 1,7 раза (p<0,05) больше, чем в подгруппе В3. Таким образом, показатели среднего количества коррекций в контрольной группе достовер-

но ( $p < 0,05$ ) превышают показатели в опытной группе в 1,7–2,2 раза.

Средние показатели жевательной эффективности за исследуемый период представлены в табл. 2.

группе В2 — на 25,0 % ( $p < 0,001$ ), в подгруппе В3 — на 21,6 % ( $p < 0,001$ ).

Показатели жевательной эффективности протезов пациентов основной группы по истечении года наблюдения достоверно

Таблица 2. Средние показатели жевательной эффективности

Период наблюдений	Подгруппы исследуемых больных					
	А1	В1	А2	В2	А3	В3
Первый день	44,38±1,90	51,25±2,50*	38,96±2,50	46,46±2,50*	38,21±3,10	45,71±1,90*
7 дней	54,58±1,90	60,20±1,90*	42,54±2,50	50,21±2,50*	43,57±2,50	49,82±1,90*
1 мес	56,25±1,30	73,96±2,50 <sup>#</sup>	48,33±3,10	67,71±2,50 <sup>#</sup>	47,68±3,10	62,86±3,10 <sup>#</sup>
6 мес	62,08±1,90	76,25±2,50 <sup>#</sup>	55,42±2,50	69,79±1,90 <sup>#</sup>	52,50±2,50	65,54±2,50 <sup>#</sup>
12 мес	63,75±2,50	78,13±1,90 <sup>#</sup>	57,29±1,90	71,46±2,50 <sup>#</sup>	54,64±1,90	67,14±2,50 <sup>#</sup>

Примечание. Достоверно при сравнении показателей соответствующих подгрупп группы А и В: \*  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup>  $p < 0,001$ .

У пациентов контрольной группы показатели жевательной эффективности с момента наложения протеза и до года пользования ими увеличились следующим образом: в подгруппе А1 — на 19,37 % ( $p < 0,001$ ), в подгруппе А2 — на 18,33 % ( $p < 0,001$ ), в подгруппе А3 — на 16,43 % ( $p < 0,001$ ).

У пациентов основной группы показатели жевательной эффективности за весь период наблюдения после наложения протеза увеличились следующим образом: в подгруппе В1 — на 26,88 % ( $p < 0,001$ ), в под-

( $p < 0,001$ ) превышают аналогичные показатели пациентов контрольной группы на 12,5–14,4 %.

Таким образом, использование предложенной нами методики объемного моделирования границ полного съемного пластинчатого протеза позволяет получать функциональные оттиски с индивидуально оформленной функционально-тонической формой границ протеза, что способствует улучшению их фиксации и стабилизации на протезном ложе.

#### Список литературы

1. Копейкин В.Н. Ошибки в ортопедической стоматологии. М.: Медицина, 1998. 297 с.
2. Брагин Е.А. Клинические аспекты реабилитации пациентов с полной потерей зубов съемными протезами с металлическим базисом. Современ. ортопед. стоматология 2005; 3: 28–30.
3. Борисова Е.Н. Последствия полной и частичной утраты зубов в повседневной жизни людей пожилого и старческого возраста. Клини. геронтология 2001; 9: 32–37.
4. Ряховский А.Н. Адаптационные и компенсаторные реакции при дефектах зубных рядов по данным жевательной пробы с возрастающей нагрузкой. Стоматология 2001; 2: 36–40.
5. Абакаров С.И., Шпаковская И.А., Куликов В.Ф., Сорокин Д.В. Совершенствование методов ортопедического лечения при полном отсутствии зубов. Реабилитация больных с различной стоматологической патологией. Рязань, 2001: 205–206.
6. Иваников В.И. Повышение эффективности ортопедического лечения больных с полным отсутствием зубов благодаря возможности замедления атрофии челюстей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1992. 22 с.
7. Бушан М.Г., Каламкаргов Х.А. Осложнения при зубном протезировании и их профилактика. Кишинев, 1983. 299 с.
8. Оксман И.М. Клинические основы протезирования при полном отсутствии зубов. Л.: Медицина, Ленинград. отд-е, 1967. 174 с.
9. McCord J.F., Grand A.A. A clinical guide to complete denture prosthetics. Brit. Dental Association. London, 2000: 75.
10. Лысенков А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. М.: Медицина, 1979. 343 с.
11. WHO: Glossary of health care reform terminology. WHO Regional Office. Copenhagen, 1996. 67 p.

**УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДУ ОБ'ЄМНОГО МОДЕЛЮВАННЯ МЕЖ БАЗИСУ ПОВНОГО ЗНІМНОГО ПЛАСТИНКОВОГО ПРОТЕЗУ ЗА ДОПОМОГОЮ ТЕРМОПЛАСТИЧНОГО ВІДБИТКОВОГО МАТЕРІАЛУ «ОРТОКОР-СТ»*****А.В. Доля***

Запропонована удосконалена методика об'ємного моделювання меж базису повного знімного пластинкового протезу за допомогою термопластичного відбиткового матеріалу «Ортокор-СТ», а також надані деякі клінічні результати її застосування.

***Ключові слова:*** повний знімний протез, межі базису протезу, «Ортокор-СТ».

**THE IMPROVEMENT OF THE METHOD OF 3D MODELING OF THE EDGE OF THE COMPLETE PLATE DENTURE BY MEANS OF THERMOPLASTIC IMPRESSION MASS «ORTOCOR-ST»*****A.V. Dolia***

The improved method of 3D modeling of the edge of the complete plate denture by means of thermoplastic impression mass «Ortocor-ST» was given. Also some clinical results of the application of the method 3D modeling of the edge of the complete plate denture researcher.

***Key words:*** the complete plate denture, the edge of the complete plate denture, «Ortocor-ST».

*Поступила 05.06.08*

## ГІГІЄНА

ПОРІВНЯЛЬНА ГІГІЄНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
РЕЖИМУ ДНЯ УЧНІВ ОСНОВНОЇ ШКОЛИ  
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МІСЦЯ ПРОЖИВАННЯ

*Г.М. Даниленко, Л.В. Подрігало\*, С.А. Пашкевич\*,  
І.В. Волкова\*\*, Г.І. Голубнича\**

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків  
\*Харківський національний медичний університет*

*\*\*Харківський обласний науково-методичний інститут безперервної освіти*

Порівняно режими дня школярів, які мешкають у різних населених пунктах. Встановлено типові порушення режиму дня, які негативно впливають на стан здоров'я школярів. Провідні чинники ризику у режимі дня дітей, які проживають у різних населених пунктах, розрізняються, обумовлюючи різні прояви порушень здоров'я. Це потребує різних підходів до організації оздоровчих заходів та медичного забезпечення дітей основної школи.

*Ключові слова: режим дня, здоровий спосіб життя, місце проживання.*

Одною з головних умов збереження здоров'я дитини є встановлення рівноваги між організмом і оточуючим середовищем. Ці відношення відбивають фізіологічний процес — формування динамічного стереотипу, що виробляється під впливом регулярної зміни навчальних занять, відпочинку, харчування, сну тощо. Повторюваність цих реакцій приводить до стійких результатів, створює певний ритм фізіологічних процесів і поведінки. Цьому сприяє у першу чергу дотримання правильно організованого режиму дня [1]. Важливість оптимального з гігієнічних позицій режиму дня обумовлена ще й тим, що він становить основу здорового способу життя. Окрім того, саме режим, фізичне навантаження і харчування є основними чинниками, які дозволяють керувати станом здоров'я.

Розглядаючи організм школяра як складну функціональну систему, що характеризується властивостями самоконтролю, саморегуляції та самоуправління, необхідно відмітити, що формування здорового способу життя потребує активних дій, безперервного зворотного ефекту і його поширення, щоб забезпечити довготривалу зміну у поведінці школяра [2, 3]. Крім того, важливими критеріями соматичного та психофі-

зіологічного благополуччя організму є ступінь взаємозв'язку між окремими компонентами внутрішніх біоритмів та вплив зовнішньої часової організації фізіологічних функцій.

Моделювання інтересу та навчання вмінням, необхідним для прийняття здорової поведінки, відбувається через заохочення простої тимчасової поведінки з закріпленням позитивного результату [4]. Наприклад, систематичне виконання ранкової гімнастики або загартовування не тільки сприяють формуванню захисних сил організму, профілактиці захворювань, а й забезпечують розвиток комплексу пізнавальних, соціальних і поведінкових умінь.

До гігієнічно раціональних форм поведінки належать як поведінка, що сприяє підвищенню захисних властивостей організму, так і поведінка, спрямована на боротьбу зі шкідливими звичками. Підвищення захисних властивостей організму включає оптимальний режим різних видів діяльності і відпочинку, раціональне харчування, оптимальну рухову активність, фізичну культуру, загартовування, дотримання правил особистої гігієни, медичну активність і динамічне спостереження за власним здоров'ям [5].

Однак у наявних літературних джерелах відсутні відомості щодо особливостей режиму дня школярів у залежності від місця проживання, немає інформації про чинники ризику, що не дає можливості обґрунтувати цілеспрямовані профілактичні та оздоровчі програми.

У зв'язку з цим метою дослідження є порівняльна характеристика режиму дня школярів, які мешкають у різних населених пунктах.

**Об'єкт та методи.** Дослідження режиму дня учнів шостих класів проведено на підставі анкетування 1912 школярів, що мешкають в м. Харкові — обласному центрі (ОЦ), 3 малих містах (ММ), 5 селищах міського типу (СМТ) і у 12 селах (СМ) Харківської області, де адміністрація навчальних закладів визнала опікування здоров'ям дітей як пріоритетну мету власної діяльності. Скринінг-оцінка суб'єктивного сприйняття власного здоров'я проведена згідно з розробленими методичними рекомендаціями [6], пропускання занять визначені шляхом викопіювання даних класних журналів та медичної документації дошкільно-шкільного відділення районної поліклініки.

Результати досліджень оброблено з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу в стандартних програмах Excel та SPSS. Вірогідність різниці при порівнянні декількох груп встановлювали з урахуванням поправки Бонафероні.

**Результати та їх обговорення.** Одним з головних факторів біоритмологічної оптимізації життєдіяльності школяра є сон. За даними анкетування учнів шостих класів, кількість школярів, які мали тривалість нічного сну, що відповідає віковим нормам, становила (55,3±1,1) % і коливалася від (58,6±2,7) % в СМ до (53,2±2,2) % в ОЦ. Меншу, ніж фізіологічно обґрунтовану, тривалість нічного сну мали (16,7±0,8) % дітей, особливо хлопці в ОЦ, на відміну від дітей з СМ — (22,3±3,6) % (при  $p < 0,05$ ). Недотримання вікових нормативів сну відбивається на стані працездатності школярів, підвищує вірогідність розвитку перевтоми.

Регулярне виконання процедур, що загартовують, не тільки сприяє формуванню захисних сил організму, профілактиці захворювань, а й забезпечує більш ефективне «входження» учня в навчальний день. Лише (18,2±0,9) % школярів визнали, що регулярно приймають контрастний душ, обливання чи обтирання тулуба прохолодною

водою. Найбільше неприйняття цих процедур відмічено в ОЦ та СМ (рис. 1).

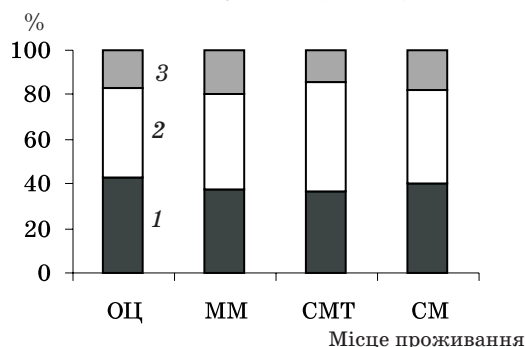


Рис. 1. Періодичність виконання загартовуючих процедур учнями шостих класів: 1 — не виконують; 2 — виконують інколи; 3 — регулярно

Загартовування має бути обов'язково доповнено ранковою гімнастикою. Кількість учнів, які не виконували ранкову гімнастику, найменша серед мешканців СМТ ( $p < 0,05$ ). Так, в ОЦ їх кількість становить (28,5±2,0) %, у ММ — (26,5±2,2) %, у СМТ — (13,7±2,7) %, у СМ — (23,0±2,3) %.

Найбільш сформованою серед гігієнічних навичок можна вважати чищення зубів. Вже в молодшому шкільному віці діти знають про важливість для здоров'я регулярного догляду за ротовою порожниною — лише одиниці школярів основної школи не чистять зуби взагалі: в ОЦ — (0,7±0,4) %, у ММ — (1,3±0,6) %, у СМТ — (1,8±1,0) %, у СМ — (2,1±0,8) % (при відсутності вірогідної різниці між групами порівняння). Але серед опитуваних учнів було встановлено досить несприятливу ситуацію. Питома вага учнів, що чистять зуби 2 рази на день, була дуже низькою і становила в ОЦ (37,9±2,1) %, у ММ — (18,1±0,9) %, у СМТ — (7,1±2,0) %, у СМ — (7,1±1,4) % при  $p < 0,05$ , тобто в СМТ і СМ кількість таких дітей була найнижчою. При цьому насторожує той факт, що (12,7±1,5) % учнів ОЦ, (20,6±2,0) % учнів ММ, (31,4±3,6) % учнів СМТ та (37,4±2,7) % учнів СМ ( $p < 0,05$ ) виконують цю важливу гігієнічну процедуру інколи. Таке положення повинно бути оцінено як чинник ризику розвитку стоматологічних захворювань і насамперед карієсу, що потребує гігієнічної корекції.

Перебування на відкритому повітрі у поєднанні з руховою активністю — необхідна умова для зміцнення здоров'я, загартовування і підвищення працездатності учнів. Достатнє перебування на повітрі — вагомий показник раціонально організованого режиму дня, але тривалість перебування шко-

лярів на відкритому повітрі залежить, як правило, не лише від їх бажання. Встановлено, що школярі ОЦ більше обмежені у можливості бути на відкритому повітрі: серед них тільки (45,5±2,2) % мали тривалість прогулянок більше 2 год, при тому що у ММ (51,8±2,4) % учнів, у СМТ — (55,4±3,9) %, у СМ — (52,8±2,8) % перебували на відкритому повітрі достатньо для їх вікової групи ( $p < 0,05$ ). У ході дослідження було встановлено, що частка дівчинок з високим рівнем активності та достатньою тривалістю прогулянок була на 8,3 % меншою, ніж хлопців ( $p < 0,05$ ). Враховуючи те що фізіолого-гігієнічне значення цього компонента режиму полягає не тільки у збільшенні рухової активності, а й у оптимізації загартованості, майже половина обстежених повинна бути віднесена до відповідної групи ризику.

Важливим чинником організації режиму дня школярів є тривалість виконання домашнього завдання. В цілому (11,8±0,7) % учнів готували домашнє завдання понад 3 год: (9,5±1,0) % хлопців й (14,9±1,3) % дівчинок ( $p < 0,01$ ) — при нормативних значеннях цього показника 2 год відповідно до ДержСанПіН 5.5.2.008 — 01 (рис. 2).

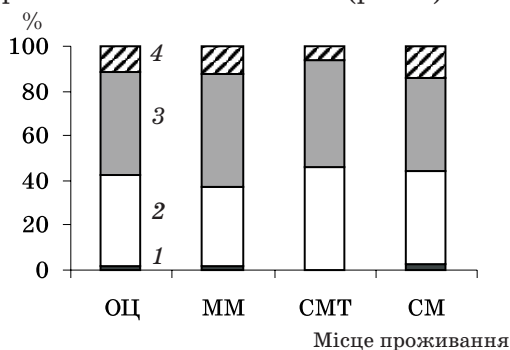


Рис. 2. Термін виконання домашнього завдання учнями шостих класів: 1 — не роблять; 2 — менше 1 год; 3 — 1–3 год; 4 — понад 3 год

Викликає насторогу той факт, що майже 10 % обстежених у кожній групі готують домашні завдання понад 3 год (рис. 2). Такий баланс часу, що зайнятий навчальним компонентом режиму, дозволяє припустити суттєвий вплив навчального навантаження на організм, оскільки збільшення часу занять призводить до скорочення інших компонентів повсякденного життя.

Одночасно від 9,5 % учнів у СМТ до 28,6 % в ММ готуються до наступного уроку під час перерви.

Велике навчальне навантаження може вплинути негативно на здоров'я учнів,

перш за все при нераціональній організації відпочинку. Понад третини школярів проводять біля телевізора 3 год і більше в навчальний день: (38,1±1,6) % хлопців та (42,7±1,7) % дівчинок ( $p < 0,05$ ) — і незначно менше — у вихідні: (36,1±1,4) % хлопців та (40,7±1,5) % дівчинок ( $p < 0,05$ ). Суттєво підвищує рівень гіподинамії й перебування за комп'ютером як у навчальні дні у (30,0±1,6) % хлопців та у (22,2±1,5) % дівчинок ( $p < 0,01$ ), так і у вихідні у (32,8±1,6) % хлопців та у (22,7±1,5) % дівчинок ( $p < 0,01$ ). Таким чином, у дозвіллі школярів незалежно від статі та місця проживання переважають пасивні види відпочинку, пов'язані з великим зоровим навантаженням та психоемоційною напругою, що також є суттєвим чинником ризику.

Важливим фактором профілактики захворювань та біоритмологічної оптимізації діяльності організму виступає харчування. Переважна більшість школярів харчується 3–4 рази на добу. Найчастіше порушення кратності харчування відмічено в СМТ, де понад (28,4±3,5) % обстежених харчувалися 2 рази на добу і менше. Додатковим обтяжуючим чинником потрібно вважати незадовільну організацію шкільного харчування, відсутність гарячого харчування, більшість обстежених — (66,3±1,8) % — вживали лише тістечка та палянички в шкільному буфеті. Таке харчування може призвести до порушення діяльності та розвитку донозологічних станів системи травлення.

Таким чином, режим дня більшості учнів потребує значної корекції. Школярі не мають сформованих гігієнічних навичок незалежно від місця проживання, але відповідні чинники ризику у них різні.

Відсутність здоров'язберігаючої поведінки негативно впливає на самооцінку здоров'я. Це дозволяє розширити поняття «спосіб життя» дефініцією «суб'єктивне здоров'я», яка розглядається як суб'єктивне сприйняття благополуччя або неблагополуччя в організмі. Відповідно до рекомендацій ВООЗ така оцінка носить прогностичний характер і є важливим інструментом оцінювання [7]. З'ясовано, що (9,5±1,4) % школярів у СМ і ММ та (12,8±1,5) % в ОЦ почувають себе погано наприкінці навчального дня і (8,4±2,2) % школярів у СМТ та (14,4±1,7) % в ММ почувають себе погано наприкінці вихідних. Це може бути оцінено як прояви перевтоми, що розвивається внаслідок визначених порушень режиму дня, найбільш виражені у дітей мегаполіса.

Проведено порівняльний дисперсійний аналіз впливу статі й місця проживання на сформованість гігієнічних навичок та здоров'я формуючої поведінки у учнів шостих класів. Встановлено, що виконання школярами загартувальних процедур і ранкової гімнастики, тривалість перегляду телепередач суттєво не залежали від статі. Найбільш істотна різниця ( $p < 0,001$ ) визначена для тривалості виконання домашнього завдання (дівчинки витрачають на це більше часу), рухової активності (у дівчинок гіподинамія виражена більше), ставлення до зовнішнього вигляду (у дівчинок цей показник більш значущий) і кратність харчування (хлопці мають більш сталі показники). Місце проживання найбільше ( $p < 0,001$ ) впливало на ставлення до зовнішнього вигляду і потребу у денному відпочинку.

Було досліджено взаємозв'язки між режимними компонентами та суб'єктивною скринінг-оцінкою здоров'я, кількістю і тривалістю пропускань занять учнями. На підставі порівняльного аналізу встановлено, що найбільшу кількість випадків захворювань мали учні з недостатнім перебуванням на відкритому повітрі (менше 1 год) —  $(2,5 \pm 0,1)$  випадку у порівнянні з  $(1,2 \pm 0,1)$  випадку у тих, хто був на свіжому повітрі 1–2 год і з  $(1,5 \pm 0,1)$  випадку у дітей із фізіологічною тривалістю прогулянок ( $p < 0,05$ ). Кількість пропускань через хворобу становила відповідно  $(15,6 \pm 3,1)$ ;  $(7,2 \pm 2,1)$  і  $(8,6 \pm 2,4)$  дня ( $p < 0,05$ ).

Учні, які виконували домашні завдання більше 3 год на добу, мали найбільшу

кількість захворювань  $[(2,4 \pm 0,1)$  випадку] та пропущених днів  $[(13,6 \pm 0,1)$  дня], хоча тривалість одного захворювання у них суттєво не розрізнялась. За іншими показниками істотної різниці не виявлено.

Результати аналізу скарг школярів свідчили про те, що школярі ОЦ мали значущо нижчий рівень скарг з боку органів травлення ( $F=2,9$ ;  $p=0,03$ ) і системи сечовиділення ( $F=7,1$ ;  $p < 0,001$ ). Одночасно у них було виявлено вищий рівень скарг на порушення функції верхніх дихальних шляхів ( $F=3,1$ ;  $p=0,03$ ) та ураження ротової порожнини ( $F=6,6$ ;  $p < 0,001$ ) у порівнянні з їх ровесниками в СМ і СМТ. Найвища розповсюдженість ознак гіповітамінозу була у дітей з СМ і ММ ( $F=8,0$ ;  $p < 0,001$ ).

Дотримання режиму харчування співпадало зі зниженим рівнем скарг з боку органів травлення, системи сечовиділення та алергічних станів ( $p < 0,05$ ).

У школярів, що мали погане самопочуття як наприкінці навчального дня, так і наприкінці вихідного, встановлено підвищення рівня скарг з боку серцево-судинної та нервової систем ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, незалежно від місця проживання наявні типові порушення режиму дня, які негативно впливають на стан здоров'я школярів. Але провідні чинники ризику у режимі дня дітей, які проживають у різних населених пунктах розрізняються, обумовлюючи різні прояви порушень здоров'я, що потребує різних підходів до організації оздоровчих заходів та медичного забезпечення дітей основної школи.

### Список літератури

1. Гігієна дітей і підлітків; За ред. В.І. Берзиня. К.: Видавн. дім «Асканія», 2008. 304 с.
2. Кучма В.Р., Демина И.А., Демин А.К. и др. Проблемы формирования здорового образа жизни у учащихся в образовательных учреждениях. Гигиена и санитария 2000; 3: 52–56.
3. Трубецков А.Д. Здоровый образ жизни: медицинские и социальные подходы. Гигиена и санитария 2007; 2: 75–76.
4. Максимова Т.М. Состояние здоровья и ценностные ориентации современной молодежи. Здравоохранение РФ 2002; 2: 40–43.
5. Підліток у великому місті: фактори та механізми соціалізації; Під ред. Л.Г. Сокурянської. Харків, 2000. 207 с.
6. Даниленко Г.М., Бориско Г.О., Подригало Л.В. та ін. Комплексна скринінг-оцінка стану здоров'я дітей та чинників, що на нього впливають в умовах загальноосвітнього навчального закладу: Метод. рекомендації. К., 2005. 32 с.
7. Здоровье-21. Основы политики здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. ВОЗ, Европ. регион. бюро. Копенгаген, 1998. 220 с.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЖИМА ДНЯ УЧЕНИКОВ ОСНОВНОЙ ШКОЛЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСТА ПРОЖИВАНИЯ

*Г.Н. Даниленко, Л.В. Подригало, С.А. Пашкевич, И.В. Волкова, Г.И. Голубничая*

Сравнили режимы дня школьников, проживающих в разных населенных пунктах. Установлены типовые нарушения режима дня, негативно влияющие на состояние здоровья школьни-

---

ков. Ведущие факторы риска в режиме дня детей, проживающих в различных населенных пунктах, различаются, обуславливая различные проявления нарушений здоровья. Это требует различных подходов к организации оздоровительных мероприятий и медицинского обеспечения детей в основной школе.

*Ключевые слова:* режим дня, здоровый образ жизни, место проживания.

**THE COMPARATIVE HYGIENIC CHARACTERISTIC OF THE SCHOOLCHILD DAY REGIMEN OF THE BASIC SCHOOL SUBJECT TO THE HABITAT**

*G.N. Danilenko, L.V. Podrigalo, S.A. Pashkevich, I.V. Volkova, G.I. Golubnichaja*

The day regimen of the schoolchildren living in different settlements is compared. The typical infringements of a day regimen, which negatively influencing a state of health of schoolchildren, are installed. Leading risk factors in a day regimen of children living in various settlements are differing, what causing various disorder of health. It demands various approaches to the organization of health-improving procedure and medical provision of children at the basic school.

*Key words:* day regimen, healthy mode of life, residence.

*Поступила 13.06.08*

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

### СОЦІАЛЬНО-ГІГІЄНИЧНІ ТА МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ЗДОРОВ'Я УЧНІВ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ НАВЧАННЯ

*В.А. Огнєв, Н.О. Галічева, К.М. Сокол, В.Ф. Кудря, М.Д. Рубінський,  
С.Г. Усенко, З.П. Петрова, О.В. М'якина, Н.О. Ткаченко*

*Харківський національний медичний університет*

Проведено соціологічне дослідження учнів з різними формами навчання. Виявлено соціально-гігієнічні та медико-психологічні фактори, які впливають на здоров'я учнів. Серед соціально-гігієнічних факторів найбільшу силу впливу мали: освіта батьків (неповна середня та середня) — 11,0 %; тривалість нічного сну до 7 год — 6,0 %; перебування в школі більше 7–8 годин — 5,0 %; недотримання режиму в домашніх умовах — 4,0 %; незадовільна та задовільна успішність в учбових закладах — 4,0 %; неповна сім'я — 3,0 %; підготовка уроків більше 3 год — 3,0 %. Серед медико-психологічних факторів найбільша сила впливу припадає на психотравми, пов'язані з навчальним процесом, — 10,0 %; тривалість одного випадку хвороби 6 днів і більше — 6,0 %; неурівноважений, збудливий характер — 3,0 %; психотравми поза-шкільні — 3,0 %.

**Ключові слова:** *учні, школи, ліцеї, соціально-гігієнічні й медико-психологічні фактори.*

Пріоритетним соціальним завданням суспільства та держави є забезпечення та зміцнення здоров'я підростаючого покоління, що закріплено законодавчими актами [1–3].

Проблема стану здоров'я дітей та підлітків широко висвітлюється в науковій літературі. Ці дослідження присвячені вивченню захворюваності, впливу медико-соціальних та інших факторів на здоров'я підростаючого покоління, способу та якості їх життя, розробці заходів, спрямованих на зменшення негативного впливу цих факторів, організації медичної допомоги дітям, проведенню моніторингу за станом здоров'я дітей [4–10].

Багато робіт присвячено вивченню поширеності та захворюваності серед дітей та підлітків [5, 7, 11, 12]. Всі вони вказують на збільшення цих показників. Так, у [8] наведено дані щодо захворюваності та поширеності хвороб серед підлітків України в 1999–2004 роках і відмічено, що за цей період захворюваність збільшилась на 5,0 %, поширеність — на 10,0 %.

Погіршення стану здоров'я дітей та підлітків, за даними [13–15], пов'язано з впливом на нього різних медико-соціальних та інших факторів. У [16] відмічено, що у першу чергу необхідно звернути увагу на такі соціально-гігієнічні чинники, що впливають на здоров'я школярів, як психологічний клімат сім'ї, її тип (повна, неповна), здоров'я матері, відсутність або наявність шкідливих звичок у батьків та спосіб життя.

На роль якості та способу життя в формуванні здоров'я дітей і підлітків вказують у дослідженнях автори [17–19]. У [20] відмічено, що за останні 12–15 років має місце виражена тенденція погіршення стану здоров'я підростаючого покоління, у зв'язку з чим вивчення ролі окремих факторів у формуванні якості життя підлітків є дуже актуальним.

Численні роботи присвячені медико-соціальним аспектам збереження та зміцнення здоров'я дітей та підлітків, розробці заходів по його покращанню [21–24].

В останні роки в [7, 25–27] наводяться дані про вплив на стан здоров'я учнів нових

форм навчання (ліцеї, гімназії, школи з посиленим вивченням окремих предметів та ін.). В цих роботах в основному йдеться мова про захворюваність серед учнів цих закладів і в той же час практично відсутні дослідження по вивченню впливу медико-соціальних та інших факторів на їх здоров'я. Це і зумовило актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження — виявити фактори, які впливають на здоров'я учнів з різними формами навчання та розробити науково-обґрунтовані пропозиції по зменшенню або усуненню негативного їх впливу.

**Матеріал і методи.** По спеціально розробленій анкеті проведено соціологічне опитування 254 учнів загальноосвітніх шкіл (1-ша група), 255 учнів ліцеїв (2-га група) та їх батьків. В анкету ввійшли питання, які характеризують сім'ї учнів, режим учнів у домашніх умовах та в школі, їхню успішність, наявність захворювань та ін.

Фактори, які вплинули на захворюваність учнів, ми відповідно до анкети розподілили на групи: перша — соціально-гігієнічні фактори, друга — медико-психологічні.

При статистичній обробці цього матеріалу ми окрім розрахунку відносних показників та їхніх середніх похибок, застосували однофакторний дисперсійний аналіз, який дав нам можливість виявити силу впливу цих факторів на здоров'я учнів.

**Результати та їх обговорення.** При ретроспективному вивченні захворюваності встановлено, що серед учнів загальноосвітніх шкіл поширеність захворювань була вищою — (54,7±3,1) випадку на 100 учнів, ніж серед учнів ліцеїв — 44,7%. Протягом року хворіли 3 рази і частіше більше учнів шкіл, ніж ліцеїв, — відповідно (36,0±3,2) та (26,3±2,6) %.

Наводимо дані щодо факторів, які ми віднесли до соціально-гігієнічних. Так, неповні сім'ї достовірно більше ( $p < 0,001$ ) мали учні загальноосвітніх шкіл (1-ша група), ніж ліцеїв (2-га група), — відповідно (32,0±2,9) та (16,8±2,3) %, сила впливу цього фактора становила 3,0 %; неповну середню та середню освіту мали (37,5±3,0) % батьків учнів 1-ї групи та (9,0±1,8) % — 2-ї, сила впливу — 11,0 % ( $p < 0,001$ ); більше учнів загальноосвітніх шкіл мали сім'ї, у яких середньомісячний прибуток на одного члена сім'ї становив до 200 грн., — (37,5±3,0) %, ніж учнів ліцеїв — (28,6±2,8) %, сила впливу — 1,0 % ( $p < 0,05$ ); в комунальних

квартирах проживало більше учнів 1-ї групи — (9,0±1,8) %, ніж 2-ї — (2,4±0,9) %, сила впливу — 2,0 % ( $p < 0,001$ ); не мали окремої кімнати практично однакова кількість учнів обох груп: (31,3±2,9) та (27,5±2,8) % ( $p > 0,05$ ); не дотримувались режиму в домашніх умовах (50,0±3,1) % учнів загальноосвітніх шкіл та (32,2±2,9) % ліцеїв, сила впливу — 4,0 % ( $p < 0,001$ ); пізніше 23-ї години лягали спати достовірно більше ( $p < 0,001$ ) учнів 1-ї групи — (65,6±3,0) %, ніж 2-ї — (50,2±3,1) %, сила впливу — 2,0 %; тривалість сну до 7 год мали (64,1±3,0) % учнів загальноосвітніх шкіл та (45,9±3,1) % учнів ліцеїв, сила впливу — 6,0 % ( $p < 0,001$ ); прокидались з почуттям недосипання, стомленими (ефективність сну) достовірно більше ( $p < 0,01$ ) учнів 1-ї групи — (64,0±3,0) %, ніж 2-ї — (52,6±3,1) %, сила впливу — 1,0 %; нерегулярним було харчування у (43,3±2,5) % учнів загальноосвітніх шкіл та у (31,6±2,9) % ліцеїв, сила впливу — 2 % ( $p < 0,01$ ); знаходяться в школі по 7–8 год достовірно частіше ( $p < 0,001$ ) учні ліцеїв — (62,0±3,0) %, ніж загальноосвітніх шкіл — (39,8±3,1) %, сила впливу — 5,0 %; 3 год і більше витрачають на підготовку уроків (39,2±2,4) % учнів ліцеїв та тільки (16,4±2,3) % учнів загальноосвітніх шкіл, сила впливу цього фактора становила 3,0 % ( $p < 0,001$ ); перебували на свіжому повітрі до 1 год (31,2±2,9) % учнів 1-ї групи та (23,1±2,6) % учнів 2-ї групи ( $p > 0,05$ ); не займалися чи займалися нерегулярно фізичною культурою та спортом (86,3±3,1) % учнів загальноосвітніх шкіл та (82,3±3,0) % ліцеїв ( $p > 0,05$ ). В цілому успішність учнів загальноосвітніх шкіл була нижчою, ніж успішність ліцеїстів. Серед них більше учнів з незадовільними та задовільними оцінками: відповідно (43,0±3,1) та (23,6±2,6) %, сила впливу цього фактора становила 4,0 % ( $p < 0,001$ ). В обох групах майже однакова кількість учнів палять — (25,0±2,7) та (20,4±2,5) % відповідно; різниця між показниками недостовірна ( $p > 0,05$ ). Інколи вживали спиртні напої (81,3±2,4) % учнів 1-ї групи та (69,0±2,9) % учнів 2-ї групи, сила впливу — 1,0 % ( $p < 0,01$ ).

При аналізі наведених даних виявлені соціально-гігієнічні фактори, які впливають на здоров'я учнів (табл. 1).

Ранговий розподіл факторів за силою впливу показав, що перші п'ять місць, відповідно, займали: освіта батьків — 11,0 %, тривалість нічного сну до 7 год — 6,0 %, пе-

Таблиця 1. Соціально-гігієнічні фактори та їх вплив на здоров'я учнів

Фактор	Сила впливу ( $\eta^2$ ), %	Ранг ( $\rho$ )
Неповна сім'я	3,0	6,5
Освіта батьків (неповна середня та середня)	11,0	1,0
Середньомісячний прибуток до 200 грн. на одного члена сім'ї	1,0	12,0
Житлово-побутові умови (комунальна квартира)	2,0	9,0
Недотримання режиму в домашніх умовах	4,0	4,5
Сон після 23-ї години	2,0	9,0
Тривалість нічного сну до 7 год	6,0	2,0
Ефективність сну (почуття недосипання, стомленість)	1,0	12,0
Нерегулярне харчування	2,0	9,0
Перебування в школі по 7–8 год і більше	5,0	3,0
Підготовка уроків більше 3 год	3,0	6,5
Успішність в учбовому закладі (задовільна, незадовільна)	4,0	4,5
Вживання алкоголю	1,0	12,0
Всього	42,0	

ребування в школі 7–8 год і більше — 5,0 %, недотримання режиму дня в домашніх умовах — 4,0 %, незадовільні та задовільні оцінки — 4,0 %, неповна сім'я — 3,0 %, підготовка уроків більше 3 год — 3,0 %. Сила впливу цих факторів — 36,0 %, що від загальної суми впливу усіх соціально-гігієнічних факторів (42,0 %) становить 85,7 %.

Не виявлено впливу таких факторів, як наявність у учня окремої кімнати, відпочинок на свіжому повітрі, вид відпочинку, відпочинок під час канікул, заняття фізичною культурою, спортом, паління. Числові значення цих факторів у учнів обох груп були практично однаковими.

До медико-психологічних факторів нами віднесені: наявність хронічних захворювань на момент обстеження — вони відмічені у (54,7±3,1) % учнів загальноосвітніх шкіл та у (44,7±3,1) % учнів ліцеїв, сила впливу становить 1,0 % ( $p>0,05$ ); хворіли протягом навчального року практично од-

накова кількість учнів обох груп — (89,1±2,0) та (92,6±1,6) % ( $p>0,05$ ); 3 рази і більше достовірно частіше ( $p<0,05$ ) хворіли учні загальноосвітніх шкіл — (36,0±3,2) %, ніж ліцеїсти — (26,3±2,8) %, сила впливу — 1,0 %; серед тих, хто хворів 6 днів і більше, переважали учні ліцеїв — (36,5±3,1) %, учнів загальноосвітніх шкіл було (19,3±2,6) % ( $p<0,05$ ), сила впливу — 6,0 %; мали неурівноважений, збудливий характер (45,3±3,1) % учнів 1-ї групи та (35,3±3,0) % учнів 2-ї групи ( $p<0,05$ ), сила впливу — 3,0 %; психотравми у побуті (позашкільні) відмічено, відповідно, у (30,5±2,9) та (14,9±2,2) % учнів ( $p<0,01$ ), сила впливу — 3,0 %; психотравми, пов'язані з навчальним процесом, мали (64,8±3,0) % учнів 1-ї групи та (33,7±3,0) % учнів 2-ї групи ( $p<0,01$ ), сила впливу — 10,0 %.

В ході аналізу виявлено медико-психологічні фактори, що впливають на здоров'я учнів (табл. 2).

Таблиця 2. Медико-психологічні фактори та їх вплив на здоров'я учнів

Фактор	Сила впливу ( $\eta^2$ ), %	Ранг ( $\rho$ )
Наявність хронічних захворювань на момент обстеження	1,0	5,5
Хворіли протягом року 3 рази і більше	1,0	5,5
Тривалість одного випадку хвороби 6 днів і більше	6,0	2,0
Неурівноважений, збудливий характер	3,0	3,5
Позашкільні психотравми (побутові)	3,0	3,5
Психотравми, пов'язані з навчальним процесом	10,0	1,0
Всього	24,0	

Таким чином, серед цих факторів за силою впливу перші три місця, відповідно, займали: психотравми, пов'язані з навчальним процесом, — 10,0 %, тривалість одного випадку хвороби більше 6 днів — 6,0 %; неурівноважений, збудливий характер — 3,0 %, позашкільні психотравми — 3,0 %. Не виявлено впливу такого фактора, як «хворіли чи ні протягом року», — в обох групах кількість таких учнів була практично однаковою ( $p > 0,05$ ).

#### Висновки

1. Встановлено, що поширеність захворювань серед учнів загальноосвітніх шкіл була достовірно вищою ( $p < 0,01$ ) — (54,7±3,1) випадку на 100 учнів, ніж серед учнів ліцеїв — (44,7±3,1) %. Серед цих учнів було більше тих, хто хворів протягом року 3 рази і більше.

2. Виявлені соціально-гігієнічні та медико-психологічні фактори, які впливають на здоров'я учнів.

3. Встановлено, що серед соціально-гігієнічних факторів найбільшу силу впливу мали: освіта батьків (неповна середня та середня) — сила впливу становила 11,0 %; тривалість нічного сну до 7 год — 6,0 %; перебування в школі по 7–8 год і більше — 5,0 %; недотримання режиму в домашніх умовах — 4,0 %, задовільна та незадовільна успішність в навчальних закладах — 4,0 %; неповна сім'я — 3,0 %, підготовка уроків більше 3 год — 3,0 %. Сила впливу цих факторів становить 81,7 % від загальної суми впливу соціально-гігієнічних факторів.

4. Показано, що серед медико-психологічних факторів за силою впливу на здоров'я учнів на першому місці знаходяться психотравми, пов'язані з навчальним процесом, — 10,0 %, на другому — тривалість одного випадку хвороби більше 6 днів — 6,0 %, на третьому — неурівноважений, збудливий характер — 3,0 % та позашкільні психотравми — 3,0 %. На долю цих факторів припадає 91,7 % від суми впливу медико-психологічних факторів.

5. При проведенні профілактичних заходів по зменшенню або усуненню негатив-

ного впливу соціально-гігієнічних та медико-психологічних факторів на здоров'я учнів необхідно, у першу чергу, посилювати санітарно-просвітницьку роботу як серед учнів, так і серед батьків по формуванню у них здорового способу життя, відповідального відношення до свого здоров'я та здоров'я своїх дітей.

#### Пропозиції

Серед дітей загальноосвітніх шкіл діє низка взаємообумовлених факторів, які впливають на стан здоров'я учнів, їхню успішність і поведінку. Більшість цих факторів є керованими і для покращання медико-соціальної характеристики учнів необхідно організувати і проводити такі заходи:

##### на рівні сім'ї:

- проводити санітарно-просвітницьку роботу по формуванню відповідального ставлення кожної сім'ї до власного здоров'я і здоров'я своїх дітей;

- в сім'ях, де є діти, учні, батьки повинні проводити заходи по усуненню або зменшенню шкідливого впливу таких факторів, як порушення режиму дня, нерегулярне харчування, шкідливі звички та ін.

##### на рівні школи:

- запроваджувати в школах освітні програми із сучасних проблем формування здорового способу життя із залученням до цієї роботи вчителів, медичних працівників та ін.;

- при проведенні санітарно-просвітницької роботи звертати увагу на чинники, що сприяють формуванню та зміцненню здоров'я: раціональний режим добової діяльності, адекватне та збалансоване харчування, оптимальний руховий режим, загартовування, наявність гігієнічних навичок та здоровий спосіб життя, та на ті, які негативно впливають на здоров'я: порушення режиму дня, недоліки в харчуванні, гіподинамія, відсутність гігієнічних навичок, шкідливі звички та ін.;

- при складанні розкладів уроків дотримуватись науково-обґрунтованих рекомендацій з метою попередження перевантажень учнів та їх втоми.

#### Список літератури

1. Конституція України: Прийнята на п'ятій сесії Верховної Ради України 28 червня 1996 року. — К.: Укр. Правнича Фундація, 1996. 128 с.
2. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України № 2801–ХІІ від 19.11.92. Відомості Верховної Ради України 1993; 4: 19.
3. Закон України «Про охорону дитинства» від 26.04.01. Відомості Верховної Ради України 2001; 30: 142.

4. Даниленко Г.М. Медичні проблеми формування збереження і зміцнення здоров'я школярів. Лікар. справа 2001; 1: 128–131.
5. Валеева Э.Р. Сравнительный анализ заболеваемости учащихся гимназии и общеобразовательной школы. Гигиена и санитария 2003; 5: 47–48.
6. Сердюк А.М., Тимченко О.І., Карташова С.С., Зінченко Г.Г. Передумови організації в Україні системи соціально-гігієнічного моніторингу. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України 2005; 34: 13–17.
7. Онищенко Г.Г. Проблема улучшения здоровья учащихся и состояние общеобразовательных учреждений. Гигиена и санитария 2005; 3: 40–43.
8. Весельський В.Л., Медведовська Н.В., Кульчицька Т.К., Матвієнко І.М. Моніторингова оцінка здоров'я дитячого населення та заходи щодо його збереження. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України 2006; 2: 5–10.
9. Бирюкова Н.А. Здоровьесберегающие технологии в общеобразовательных учреждениях. Гигиена и санитария 2006; 1: 76–77.
10. Бурханов А.И., Хорошева Т.А. Состояние здоровья учащихся школ различного профиля. Гигиена и санитария 2006; 3: 58–60.
11. Коренев Н.М. Проблемы формирования здоровья учащихся в современной школе. Журн. АМН України 2001; 7, 3: 475–479.
12. Качанова Л.П. Особливості та тенденції захворюваності дітей і підлітків м. Умані у взаємозв'язку з чинниками формування здоров'я. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України 2002; 4: 39–43.
13. Кусова А.Р. Социально-гигиеническая характеристика семьи школьника, имеющего хроническое заболевание. Проблемы соц. гигиены, здравоохранения, истории медицины 2000; 4: 14–18.
14. Кучма В.Р., Демин А.А., Демин А.К. и др. Проблемы формирования здорового образа жизни у учащихся в общеобразовательных учреждениях. Гигиена и санитария 2000; 3: 52–56.
15. Цельковская Н.Ю. Социально-гигиенические факторы и здоровье детей. Гигиена и санитария 2001; 2: 58–60.
16. Коренев М.М., Даниленко Г.М. Медико-соціальні проблеми формування здоров'я школярів та стратегія їх вирішення. Мат. наук.-практ. конференції «Гігієнічні та соціально-психологічні аспекти моніторингу здоров'я школярів», Харків, 18–19 жовтня 2006. Харків, 2006: 3–6.
17. Басов А.В. Отношение к здоровью среди подростков и образ жизни. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2002; 1: 45–46.
18. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Валиуллина С.А., Винярская И.В. Изучение качества жизни детей — важнейшая задача современной педиатрии. Рос. педиатр. журн. 2005; 5: 30–34.
19. Щудро С.А. Якість життя підлітків — учнів загальноосвітніх шкіл. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2006; 4: 46–50.
20. Соколова Н.В. Характеристика качества жизни школьников. Гигиена и санитария 2006; 5: 74–75.
21. Пономаренко В.М., Хунов Ю.А. Вивчення стану здоров'я дітей — складова частина формування програм розвитку охорони здоров'я. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України 2002; 2: 5–10.
22. Гончарук Є.Г., Бардов В.Г., Сергета І.В., Омельчук С.Т. Комплексна оцінка стану здоров'я дітей і підлітків як гігієнічна проблема: методичні та прикладні аспекти. Журн. АМН України 2003; 9, 3: 523–541.
23. Лук'янова О.М., Квашніна Л.В. Стан здоров'я дітей молодшого шкільного віку та шляхи його корекції. Перинатологія та педіатрія 2004; 1: 3–5.
24. Грузева О.В., Іншакова Г.В. Інвестиції в охорону здоров'я дітей — запорука майбутнього нації. Охорона здоров'я України 2007; 1: 82–83.
25. Пляскина И.В. Здоровье детей, обучающихся в школах нового типа. Гигиена и санитария 2000; 1: 3–5.
26. Мирская Н.Б., Барсукова Н.К., Поллеский В.А. Состояние здоровья детей школьного возраста в современных условиях обучения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2000; 4: 30–32.
27. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Состояние здоровья детей, обучающихся по различным школьным программам. Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского 2002; 6: 53–57.

#### СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ УЧЕНИКОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ОБУЧЕНИЯ

*В.А. Огнев, Н.А. Галичева, К.М. Сокол, В.Ф. Кудря, Н.Д. Рубинский, С.Г. Усенко, З.П. Петрова, О.В. Мякина, Н.А. Ткаченко*

Проведено соціологічне дослідження учеників з різними формами навчання. Виявлені соціально-гігієнічні та медико-психологічні фактори, впливаючі на здоров'я

учащихся. Среди социально-гигиенических факторов наибольшую силу влияния имели: образование родителей (неполное среднее или среднее) — 11,0 %; длительность ночного сна до 7 часов — 6,0 %; пребывание в школе больше 7–8 часов — 5,0 %; несоблюдение режима в домашних условиях — 4,0 %; неудовлетворительная и удовлетворительная успеваемость в учебных заведениях — 4,0 %; неполная семья — 3,0 %; подготовка уроков больше 3 часов — 3,0 %. Среди медико-психологических факторов наибольшая сила влияния приходится на психотравмы, связанные с учебным процессом, — 10,0 %; длительность одного случая заболевания 6 дней и больше — 6,0 %; неуравновешенный характер — 3,0 %; психотравмы в быту — 3,0 %.

**Ключевые слова:** ученики, школы, лицеи, социально-гигиенические и медико-психологические факторы.

#### SOCIAL-HYGIENIC AND MEDICO-PSYCHOLOGICAL FACTORS AMONG OF PUPILS WITH DIFFERENT FORMS OF EDUCATION AND THEIR INFLUENCE ON HEALTH

*V.A. Ognev, N.A. Galicheva, K.M. Sokol, V.F. Kydrya, N.D. Rybinsky, S.G. Usenko, Z.P. Petrova, A.V. Myakina, N.A. Tkachenko*

The sociological investigation among pupils with different forms of education was taped. This gave possibility to reveal social-hygienic and medico-psychological factors, which influence of their health. Some social-hygienic factors have biggest power of influence. There are parent's education — 11,0 %; duration of night sleep till 7 hours — 6,0 %, presents in school more than 7–8 hours — 5,0 %; absence of regimen at home — 4,0 %; good and bad school results at schools — 4,0 %; incomplete family — 3,0 %; preparing of homework more than 3 hours — 3 %. In group of medico-psychological factors some factors have the biggest power of influence. There are psychological trauma in connection of education — 10,0 %; duration of one case of diseases 6 days and more — 6,0 %; unbalanced character — 3,0 %; domestic psychological traumas — 3,0 %.

**Key words:** pupils, schools, colleges, social-hygienic and medico-psychological factors.

*Поступила 18.04.08*

## ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

### ОПЫТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ КАФЕДРЫ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

*О.Н. Ковалёва, Л.В. Журавлёва, Н.А. Сафаргалина-Корнилова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Обсуждается проблема улучшения педагогического мастерства преподавателей кафедры пропедевтики внутренней медицины в современных условиях. Авторы делятся собственным опытом и приглашают к дискуссии.

**Ключевые слова:** преподавание, повышение квалификации, пропедевтика внутренней медицины.

Существенные перемены, которые происходят в Украине в связи с европейской интеграцией, переходом народного хозяйства к рыночным отношениям, приводят к перестройке всех отраслей, в том числе и здравоохранения. Присоединение Украины в 2005 году к Болонскому процессу определило пути реформирования медицинского образования. Повсеместно в педагогический процесс внедряется кредитно-модульная система, увеличивается количество часов для самостоятельной работы студентов, большое внимание уделяется внедрению современных технологий обучения, стимулируется развитие межкафедрального и межвузовского сотрудничества [1, 2]. При этом происходит изменение учебных программ, в частности соотношения лекционных, семинарских, практических и внеаудиторных занятий, структуры производственной практики, вводятся новые дисциплины. В настоящее время на кафедре пропедевтики внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета проводится преподавание следующих предметов:

- на II курсе — «Деонтология в медицине» (элективный курс, 3-й семестр) и «Уход за больными (практика)» (4-й семестр);

- на III курсе — «Пропедевтика внутренней медицины» (5-й и 6-й семестры), «Сестринская практика» (производственная практика, 6-й семестр), «Биоэтика» (элективный курс, 5-й семестр);

- интернатура по внутренним болезням (два года).

Традиционно сотрудники кафедры 1 раз в 5 лет прослушивают курс тематического усовершенствования по специальности (кардиология, гастроэнтерология, функциональная диагностика и др.), предаттестационный цикл по терапии в Харьковской медицинской академии последипломого образования и повышают педагогическое мастерство на курсах при Институте повышения квалификации специалистов Национального фармацевтического университета. Современные экономические условия не позволяют проходить курсы повышения квалификации в других городах. Однако при подготовке к лекциям и практическим занятиям по медицинской деонтологии, биоэтике, уходу за больными приходится рассчитывать только на самоподготовку, так как курсов по этим специальностям на сегодняшний день не предусмотрено. Будущие преподаватели — аспиранты — приобретают педагогические навыки во время учебы в аспирантуре, вначале присутствуя на занятиях профессора и доцентов, а затем нарабатывая собственный опыт под руководством старших товарищей.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1 на протяжении 130 лет своего существования всегда серьезно относилась к вопросам повышения квалификации преподавателей. В настоящее время на методических заседаниях при традиционном обсу-

ждении итогов взаимопосещений лекций и семинарских занятий особенно пристальное внимание уделяется индивидуальным работкам по новым предметам, утверждаются тесты и ситуационные задачи, компьютерные программы, синхронизируется преподавание практических навыков. Проводятся реферативные конференции, где обсуждаются все новые учебники по пропедевтике, вышедшие из печати в последнее время, и статьи, посвященные вопросам преподавания пропедевтики, опубликованные в периодических изданиях или в Интернете [3–5]. За последние 15 лет сотрудники кафедры приняли участие в создании 4 учебников, 30 учебных пособий, опубликовали 8 статей и 25 тезисов по педагогике высшей медицинской школы. В 2006–2008 годах на кафедре подготовлены учебники по пропедевтике внутренней медицины (на английском языке) и учебник по биоэтике, научное издание по доказательной медицине, в настоящее время готовятся к опубликованию учебник по уходу за больными и учебное пособие с тестовыми заданиями. К работе над учебниками широко привлекаются сотрудники кафедры, что заставляет их изучать современную научную и научно-методическую литературу, тщательно обдумывать и систематизировать материал. Кроме того, при подготовке печатного издания на кафедре накапливается значительный банк тестов, задач, электрокардиограмм, эхонограмм, рентгенограмм и других наглядных пособий. Преподаватели кафедры являются постоянными активными участниками конгрессов по биоэтике и конференций, в том числе и с международным участием. По вопросам биоэтики и медицинской деонтологии опубликовано 5 статей, 18 тезисов, сделано 8 докладов на конференциях в разных городах Украины (Харькове, Киеве, Тернополе, Виннице, Львове). Кафедра сотрудничает по вопросам биоэтики со многими учеными из Национального медицинского университета им. акад. А.А. Богомольца (Киев), Национального медицинского университета им. Данилы Галицкого (Львов), Института терапии им. акад. Л.Т. Малой (Харьков), Института радиофизики электроники НАН Украины (Харьков).

Большое внимание на кафедре уделяется повышению компьютерной грамотности сотрудников. Все, кто работает или учится на кафедре, от профессора до аспирантов и лаборантов, являются «продвинутыми» компьютерными пользователями: умеют не

только набирать текст, но и выполнять сложные задачи, готовить презентации, работать в сети Интернет. На кафедре существует библиотека из учебников и самоучителей по компьютерным технологиям. Однако ведущую роль играет институт наставничества, когда сотрудники помогают друг другу овладеть новыми навыками. Также полезным является тот факт, что на базе кафедры проходят производственную практику студенты компьютерного колледжа, которые демонстрируют новые программы и обучают их использованию.

Немаловажное значение для совершенствования профессиональных качеств преподавателя и научного работника имеет владение иностранными языками. Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1 является опорной для высших учебных заведений Украины по обучению англоязычных студентов. Многие преподаватели владеют английским языком свободно, не только преподают, но и создают учебные пособия, методические рекомендации, компьютерные программы. В 2001 г. издана монография по биоэтике на английском языке Ковалевой О.Н. «Медицинская этика». Для других преподавателей создаются максимально благоприятные условия для изучения английского языка: расписание составляется таким образом, чтобы они имели возможность посещать курсы на кафедре иностранных языков без отрыва от производства, предоставляется методическая литература на английском языке по дисциплинам, которые преподаются на кафедре.

На протяжении многих лет на кафедре пропедевтики внутренней медицины № 1 ежегодно проводится студенческая олимпиада. Подготовка к олимпиаде является для сотрудников стимулом для поиска новых интересных исторических фактов, литературных источников, репродукций предметов изобразительного искусства. Например, в романе Л.Н. Толстого «Анна Каренина» и в романе Э.М. Ремарка «Три товарища» даны поразительно точные портреты больных туберкулезом, в рассказах и повестях А.П. Чехова есть описания проявлений многих заболеваний, романы С. Моэма, А. Кронина, Г. Флобера дают неисчерпаемый материал для подобных заданий. Студентам предлагается поставить предварительный диагноз на основании жалоб больного, анамнестических данных и сведений об объективном статусе, или же, наоборот, назвать литературное произведение, в кото-

ром герои страдают от тех или иных недугов. Многие художественные произведения служат идеальным источником для обсуждения деонтологических проблем. Ассоциативное мышление студентов развивает изучение медицинских терминов, представляющих собой метафоры (усы Дали, доскообразный живот, сардоническая улыбка, поза просителя, руки Бабы Яги, симптом Мюссе и др.). Большой интерес у студентов и преподавателей вызывает дискуссия по поводу предполагаемых заболеваний людей, изображенных на полотнах живописцев. В качестве примера можно привести «Даму с горностаем» Леонардо да Винчи

(арахнодактилия), «Портрет дожа» Д. Бернини (последствия перенесенного инсульта) и мн. др. Постоянное обновление и пополнение материалов для олимпиады является интересным, познавательным и необременительным занятием для педагогов, позволяющим поддерживать общекультурный и профессиональный уровень, быть любознательным, наблюдательным и образованным человеком.

Таким образом, следует признать проблему повышения квалификации преподавателей кафедры пропедевтики внутренней медицины актуальной и требующей поиска новых путей решения в современных условиях.

#### Список литературы

1. Поляченко Ю.В., Передерий В.Г., Волосовец А.П. и др. Медицинское образование в мире и в Украине. Харьков: Контраст, 2005. 464 с.
2. Підаєв А.В., Передерій В.Г. Болонський процес в Європі. Одеса: ОДМУ, 2004. 190 с.
3. Дронова Т.А. К вопросу о преподавании пропедевтики внутренних болезней. Клиническая медицина 2003; 3: 67–70.
4. Циммерман Я.С. Еще раз о преподавании ключевых вопросов пропедевтики внутренних болезней (ответ оппонентам). Клиническая медицина 2003; 6: 72–74.
5. Воронин В.И. Что снижает качество преподавания клинических дисциплин в медицинском вузе? Врач 2003; 5: 56–57.

#### ДОСВІД ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ВИКЛАДАЧІВ КАФЕДРИ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

*О.М. Ковальова, Л.В. Журавльова, Н.А. Сафаргаліна-Корнілова*

Обговорюється проблема покращання педагогічної майстерності викладачів кафедри пропедевтики внутрішньої медицини в сучасних умовах. Автори розповідають про власний досвід і запрошують до дискусії.

**Ключові слова:** викладання, підвищення кваліфікації, пропедевтика внутрішньої медицини.

#### THE EXPERIENCE OF RAISING THE TEACHERS' PROFICIENCY ON THE PROPAEDEUTICS DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE UNDER MODERN CONDITIONS

*O.N. Kovalyova, L.V. Zhuravlyova, N.A. Safargalina-Kornilova*

The problems of improvement of teaching on the propaedeutics department of internal medicine under modern conditions are discussed. The authors describe their own experience and invite to the discussion.

**Key words:** teaching, raising of proficiency, propaedeutics department of internal medicine.

Поступила 11.06.08

## ІНФОРМАЦІЯ

### С ЧЕГО НАЧАТЬ? или ЧТО ПРЕДЛАГАЕТ НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА ХНМУ ДЛЯ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ

*И.В. Киричок, Т.Б. Павленко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

Делаем — как знаем, получаем — как делаем.  
*Роберт Энтони*

Специфические особенности медицинской информации в сравнении с информацией в других сферах человеческой деятельности связаны, во-первых, со свойствами клинических данных и, во-вторых, с характером клинического мышления, определяющего правила представления, обработки и раскрытия смысла данных, т. е. создания информации о диагнозе, прогнозе заболевания, результатах лечения и т. д. При этом динамичное развитие медицинской науки, внедрение в практику новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения требуют от врача непрерывного повышения квалификации и обновления знаний на протяжении всей его профессиональной деятельности.

Однако колоссальный объем и высокая скорость появления новых публикаций свидетельствуют о назревшей сегодня проблеме информационного поиска. Все большей сложностью для ученого-медика, практикующего врача или студента становятся именно стратегия поиска и эффективное использование информации. Зачастую вопрос заключается не в том, чтобы найти необходимую книгу или статью, а, скорее, в выборе среди множества источников наиболее подходящих. Таким образом, возникает проблема навигации, которая включает приобретение основных методических навыков, правил и подходов к проведению информационного поиска. Как это сделать и с чего начать?

Используя богатый фонд документов на традиционных носителях, электронные ба-

зы данных и ресурсы Интернета, научная библиотека Харьковского национального медицинского университета (НБ ХНМУ) занимает активную позицию и ищет новые возможности для информационного обеспечения учебной, научно-исследовательской и педагогической деятельности вуза.

Одним из путей упрощения данного процесса является разработанный нами алгоритм поиска информации. Алгоритм включает в себя исходный набор источников информации, которые можно использовать при самостоятельном поиске документов. При этом необходимо учитывать некоторые общие правила. Прежде чем начать поиск, нужно четко сформулировать тему, определить ключевые слова, глубину ретроспективы, а также возможный вид представления информации (библиографическое описание, аннотация, реферат, полный текст). Следующий этап — выбор источников информации: первичных и вторичных, традиционных и электронных. В зависимости от способа представления, вида и характера информации разнятся и методы доступа к ней.

Все виды источников информации в зависимости от характера предоставляемой информации мы разделили на библиографические (каталоги, указатели и др.), реферативные и полнотекстовые (первоисточники).

Для поиска документов в традиционных источниках НБ ХНМУ предлагает:

- разветвленную систему каталогов и картотек (каталоги — алфавитный, предметный, систематический, диссертаций и авторефератов, тематические картотеки и др.);

- библиографические указатели: «В помощь специалисту», «Журналы в Интернете» — содержание полнотекстовых электронных медицинских журналов;

- фонд информационных изданий в читальном зале медицинских периодических изданий: Украинский реферативный журнал (УРЖ) «Джерело»; Официальный бюллетень «Промислова власність» (Укрпатент); медицинский реферативный журнал (МРЖ), издаваемый Укрмедпатентинформ; реферативный журнал (РЖ) ВИНТИ «Медицина» и др.;

- фонд научной и учебной литературы (первоисточники — книги, сборники, журналы, газеты, патентные документы и др.).

Электронная информация (в первую очередь, сетевые ресурсы) в настоящее время наиболее популярна, так как предполагает возможность доступа и использования в любом удобном для работы месте (библиотека, дом, работа, интернет-кафе и т. д.). Как и традиционные, электронные источники информации разделены на библиографические (электронные каталоги — ЭК, тематические списки литературы), реферативные и полнотекстовые.

С 1991 г. НБ ХНМУ начала вести свой ЭК. Сегодня он насчитывает более 100 000 библиографических записей. С 1997 г. в библиотеке создается база данных (БД) выполненных информационных поисков (сначала это были тематические списки литературы, а с увеличением арсенала электронных ресурсов добавилась реферативная информация и полнотекстовые документы), списки литературы, представленной на различных тематических выставках. Неограниченный доступ к Интернет-ресурсам в НБ ХНМУ дает возможность работать с ЭК библиотек:

- Украины — Национальной библиотеки (НБ) Украины им. В.И. Вернадского (<http://www.nbuv.gov.ua>), Национальной научной медицинской библиотеки (ННМБ) Украины (<http://www.library.gov.ua>) и других библиотек (<http://www.e-catalog.name>; <http://www.nplu.kiev.ua>; <http://korolenko.kharkov.com>);

- СНГ — Центральной научной библиотеки Московской медицинской академии (ММА) им. И.М. Сеченова (<http://www.scsml.rssi.ru>), Сводного каталога периодики и аналитики Научной медицинской библиотеки (НМБ) СибГМУ (<http://ucm.sibtechcenter.ru>), Объединенной научно-медицинской библиотеки, Гродно, Беларусь (<http://www.grsmu.by/library/index.html>) и др.;

- дальнего зарубежья — MEDLINE, National Library of Medicine and the National Institutes of Health, USA (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>) и т. д.

Помимо печатных информационных изданий НБ ХНМУ формирует БД на компакт-дисках: УРЖ «Джерело», РЖ ВИНТИ «Медицина», «Промислова власність. Винаходи в Україні», MEDLINE и др.

Благодаря Интернет-технологиям в залах электронной информации (для научных сотрудников и студентов) предоставляется возможность работать со следующими реферативными БД:

- реферативная БД НБ Украины им. В.И. Вернадского, УРЖ «Джерело» (<http://www.nbuv.gov.ua/db/ref.html>);

- БД Роспатента (<http://www.fips.ru>), Укрпатента (<http://www.ukrpatent.org>);

- БД PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>) и др.;

- БД EBSCO, БД HINARI, БД Nature Publishing Group (доступ возможен только через IP-адрес ХНМУ).

Электронный фонд НБ ХНМУ насчитывает более 500 CD и 600 файловых документов. Это издания ХНМУ (журналы, учебно-методические материалы), учебники, пособия, руководства, справочники, периодические издания, материалы конференций и т. д. Кроме того, с помощью сети Интернет возможен доступ к полнотекстовым электронным документам с использованием БД:

- электронного фонда НБ Украины им. В.И. Вернадского (авторефераты диссертаций, статьи из журналов, сборников и т. д.);

- полнотекстовых медицинских журналов, газет, сборников, научно-методических изданий (в библиотеке создан и пополняется указатель адресов сайтов периодических изданий, учебников, монографий и пр.);

- патентных документов — Укрпатента (представлены полные описания изобретений), Роспатента (в последние годы описания изобретений представлены полными текстами в формате pdf), уникальной открытой коллекцией патентов актуальных изобретений и технологий NTPO (<http://ntpo.com>) и др.;

- PubMed (открытые архивы зарубежных полнотекстовых журналов, монографии и учебная литература по биологии и медицине — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/gquery>); EBSCO, HINARI, Nature Publishing Group (<http://www.nature.com>) — доступ к медицинским журналам через IP-адрес ХНМУ и др.

Данный алгоритм не следует представлять как некий стандарт, которому нужно следовать неукоснительно. Это лишь основа, базовый вариант с возможностью корректировки в зависимости от целей и задач конкретной работы.

Алгоритм не является также застывшим. Доступные информационные ресурсы

огромны и представлены различными способами, причем число их постоянно увеличивается. Наша цель в том, чтобы ознакомить пользователей с основами поиска медицинской информации и помочь им свободно ориентироваться среди огромного числа источников. Поэтому мы предлагаем лишь общую схему, которая постоянно обновляется.

## АКАДЕМИК ВАЛЕНТИН ИВАНОВИЧ ГРИЩЕНКО (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Валентин Иванович Грищенко родился 27 ноября 1928 г. в Харькове в семье врача акушера-гинеколога, Заслуженного деятеля науки и техники СССР, профессора И.И. Грищенко.

Трудовую деятельность начал в 1943 г. в качестве киномеханика в эвакогоспитале, где работал главным хирургом его отец.

После окончания средней школы в 1945 г. поступил одновременно в два харьковских вуза — политехнический институт и медицинский институт. Однако интерес к медицине и влияние родителей, особенно отца, способствовали тому, что Валентин Иванович полностью посвятил себя изучению медицины.

После окончания с отличием лечебного факультета ХМИ в 1951 г. был принят в клиническую ординатуру отдела акушерства и гинекологии Харьковского НИИ охраны материнства и детства им. Н.К. Крупской (ОХМД). С 1954 г. — младший, а с 1956 г. — старший научный сотрудник этого института. Здесь он был учеником профессора В.И. Константинова, много занимался хирургической деятельностью. В связи с интересом к педагогической работе Валентин Иванович в течение года почасово вел занятия по акушерству и гинекологии на кафедре акушерства и гинекологии ХМИ, руководимой профессором В.Ф. Матвеевой. С 1957 г. работал ассистентом, а с 1962 г. — доцентом кафедры акушерства и гинекологии ХМИ. В течение 18 лет (с 1965 г.) В.И. Грищенко был проректором по научной работе ХМИ. С 1966 г. по настоящее время — профессор, а с 1968 г. — заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета. С 1983 г. одновременно является директором Института проблем криобиологии и криомедицины (ИПККиК) НАН Украины.

В 1954 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1964 г. — докторскую.

Под руководством В.И. Грищенко на кафедре получили развитие новые научные направления в акушерстве и гинекологии. Исследовались обмен гормонов эпифиза, мелатонина, серотонина, активность моноаминоксидазы, кининоген-кининовой системы при нормальных родах и нарушениях родовой деятельности. Изучалась проблема поздних гестозов. О патогенезе и методах лечения беременных с гестозами В.И. Грищенко были написаны 3 монографии.

Исследовались хемилюминесценция сыворотки крови и околоплодных вод для диагностики состояния плода, активность сердечно-сосудистой системы плода и новорожденного при артериальной гипотонии у беременных. Глубоко изучались изменения функции вилочковой железы плода в течение беременности, этиологические факторы развития макросомии, проблема крупного плода.

Предложены новые методы диагностики и лечения гипоксии и гипотрофии плода, в том числе краниocereбральной гипотермии, тканевая трансплантация, озонотерапия и др. Разработана система прогнозирования с помощью ЭВМ состояния плода при гипоксии.

Проблемами репродукции человека В.И. Грищенко занимается в течение последних трех десятилетий. Он первым в Украине начал применять для лечения бесплодия вспомогательные репродуктивные технологии: метод искусственной инсеминации спермой мужа и донора, метод экстракорпорального оплодотворения и др. Были разработаны новые методы лечения эндокринного бесплодия лазерным излучением, краниocereбральной гипотермией, реинфузиями аутокрови больных, подвергнутой ультрафиолетовому излучению, тканевой трансплантацией. Им предложены новые виды противозачаточных средств, методы пре-

рывания беременности на ранних и поздних сроках с применением низких температур, протостагландинов, выершивания и др.

Более 25 лет кафедра работает в тесном контакте вначале с Физико-техническим институтом низких температур (директор — академик Б.И. Веркин), а затем с ИПКиК НАН Украины. В результате этого сотрудничества получило свое развитие новое направление в медицине — применение низких температур в акушерстве и гинекологии с терапевтической и лечебной целью. Был разработан криохирургический метод лечения дисфункциональных маточных кровотечений, предраковых заболеваний шейки матки, доброкачественных процессов эндометрия.

Международный патент получен на метод сверхбыстрого замораживания спермы и эмбрионов человека и животных. В настоящее время на базе ИПКиК НАН Украины и Харьковского акушерско-гинекологического центра функционирует созданный первым в Украине криобанк эмбриональных клеток, тканей и донорской спермы. Важное место занимают исследования В.И. Грищенко по изучению патогенеза криоразрушений и криозащиты эмбриональных, гемопоэтических и плодовых клеток человека, плаценты, пуповинной крови. Изучение возможностей сочетания низких температур с другими физическими факторами (ультразвук, лазер, плазменный скальпель) позволило создать новые криохирургические методы.

Благодаря исследованиям, проведенным под руководством академика В.И. Грищенко, впервые в Украине в 1991 г. родилась девочка, зачатие которой произошло *in vitro*. Под руководством В.И. Грищенко создан и успешно функционирует центр репродукции «Имплант», позволяющий многим супружеским парам, страдающим бесплодием, обрести возможность иметь детей.

В.И. Грищенко — автор более 1000 научных работ, в том числе 20 монографий, 8 учебников, 135 авторских свидетельств и патентов. Им подготовлено 30 докторов и 136 кандидатов медицинских и биологических наук.

В 1979 г. В.И. Грищенко избран членом-корреспондентом, а в 1983 г. — действительным членом НАН Украины.

Результаты научных исследований академика В.И. Грищенко докладывались на международных конгрессах и симпозиумах в США, Мексике, Марокко, Индии, Израиле, Швеции, Дании, Финляндии и других странах Западной Европы, США, Канады, в странах СНГ и в Украине.

В клинике академик В.И. Грищенко выполняет большой объем лечебной работы. Ежедневно консультирует больных женщин, участвует в различных врачебных манипуляциях, выполняет разнообразные хирургические операции.

Под его руководством кафедра акушерства и гинекологии стала опорной в Украине, является современным, высокого уровня лечебно-диагностическим учреждением. По его инициативе на базе 1-й городской больницы (теперь 5-го родильного дома) впервые в Украине с 1978 г. организованы выездные реанимационные акушерско-гинекологические бригады.

Под руководством В.И. Грищенко с 80-х годов XX века проводятся исследования по изучению стволовых клеток.

В.И. Грищенко — прекрасный педагог. Он всегда доброжелателен, но вместе с тем и требователен к тем, кто решил выбрать специальность врача акушера-гинеколога, а также ученого-криобиолога и криомедика.

В.И. Грищенко проводит большую общественную работу. Он является редактором отдела «Акушерство и гинекология» БМЭ, членом редколлегии журналов «Акушерство и гинекология», «Педіатрія, акушерство та гінекологія», главным редактором журнала «Проблемы криобиологии», членом редколлегии журналов «Cryobiology», «Cryoletters», «Cell reservation», председателем научного общества по криобиологии и криомедицине Украины, заместителем председателя Ассоциации Украинского общества акушеров-гинекологов, членом Международного комитета по материнской смертности, общества криохирургов, Всемирного общества криобиологов и общества криомедицины, Европейского общества акушеров-гинекологов, в 1976–1979 гг. — член группы советников ВОЗ по Специальной программе репродукции человека, с 1980 г. — эксперт ВОЗ.

Валентин Иванович Грищенко награжден орденами «Знак Почета» (1994), Октябрьской Революции (1986), медалями «За доблестный труд» (1970), Польской академии медицины (1999), «За заслуги в охороні здоров'я ім. академіка М.Д. Стражеска» (2001). Удостоен Государственных премий УССР, СССР, Украины в области науки и техники, за книгу «Анте-

натальная смерть плода» — премии им. В.Ф. Снегирева АМН СССР. В 1992 г. ему присвоено звание заслуженного деятеля науки и техники Украины. В 1997 г. награжден орденом «Відзнака Президента за заслуги» III ст., а в 2002 г. — орденом «Відзнака Президента за заслуги» II ст. Академик В.И. Грищенко является лауреатом премии АН Украины им. А.А. Богомольца, награжден тремя медалями ВДНХ СССР.

В 2001 г. Международный комитет «European contrasts limited» по результатам научных и практических достижений отметил в номинации и присудил В.И. Грищенко звание «Руководитель XXI века» с вручением Золотой медали и причислил его к числу лидеров Европейского сообщества XXI века. В 2002 г. В.И. Грищенко был удостоен Международной награды «Золотой свиток» в номинации «Руководитель года». Биографическое общество США признало В.И. Грищенко «Человеком 2004 года».

В 2005 году под руководством В.И. Грищенко создан Украинский научный медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии МЗ Украины, который является также учебно-производственной базой кафедры акушерства и гинекологии № 1 ХНМУ.

Академик В.И. Грищенко — ученый с широким диапазоном научных интересов, новатор и изобретатель, прекрасный практический врач, грамотный педагог, отзывчивый, добрый, чуткий и очень скромный человек. Валентин Иванович является гордостью отечественной науки, здравоохранения, организатором новых направлений в биологии и медицине, ученым, признанным в мировой науке.

*Коллектив кафедры акушерства и гинекологии № 1 ХНМУ*

*Коллектив сотрудников ИПКиК НАН Украины*