ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 3 (76), 2017

Експериментальна і клінічна медицина

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

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

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових видань України в галузі медичних наук (додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, просп. Науки, 4
Тел. (+38057) 707-73-00
e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.08 р.

Номер рекомендовано до друку Вченою радою ХНМУ
(протокол № 9 від 21.09.17)

Підписано до друку 22.09.17
Ум. друк. арк. 7,5
Обл.-вид. арк. 9,2
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 17-33501

Надруковано у редакційно-видавничому відділі ХНМУ

Головний редактор ***В.М. ЛІСОВИЙ***

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

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

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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

Видання індексується в Google Scholar
Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.
Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі «Джерело», серія 4 «Медицина. Медичні науки»

Харків • ХНМУ • 2017

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Давидова Т.В. *Перекисне окиснення ліпідів і білків після введення ліпосомальних вакцин* 4

Моїсеєнко Т.М. *Перспективи розробки протимікробних засобів на основі рослинної сировини для лікування вугрової хвороби* 9

Сорокіна О.Г., Попов М.М., Лядова Т.І. *Дослідження цитокінового профілю у хворих на хронічну вірусну інфекцію Епштейна-Барр з різними генотипами інтерлейкіну-28* 15

Строна В.И., Рєпін М.В., Марченко Л.М., Говоруха Т.П., Васькович А.М. *Вплив кріоекстракту плаценти різних видів тварин на склад периферійної крові при гострій нирковій недостатності* 21

Христян Г.Є. *Нанокомпозитні покриття на основі гідроксилапатиту та хітозану для медичних імплантів* 26

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Davydova T.V. *Peroxidation of lipids and proteins after the introduction of liposomal vaccines* 4

Moiseyenko T.M. *Perspectives of rossbrows of antiprecisions on the basis of vegetable serum for the treatment of acne* 9

Sorokina O.G., Popov N.N., Liadova T.I. *Cytokine profile in patients with chronic Epstein-Barr virus infection with different genotypes of interleukin-28* 15

Strona V.I., Repin N.V., Marchenko L.N., Govorukha T.P., Vaskovych A.M. *Influence of placental cryoextract of various animal species on composition of peripheral blood in acute renal failure* 21

Khristian G.Ye. *Nanocomposite coatings based on hydroxylapatitis and chytosan for medical implants* 26

ТЕРАПІЯ

Говардовська О.О., Шевченко О.С., Новохатська М.Ф. *Можливість оцінки ступеня небезпеки вогнища туберкульозної інфекції генотиповим методом* 35

Овчаренко І.А., Шевченко О.С. *Динаміка рівнів тканинних факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів з різною чутливістю мікобактерій туберкульозу* 40

Погорєлов В.В., Багмут І.Ю., Жуков В.І. *Структурно-функціональні та судинні зміни при формуванні компресійно-ішемічної радикуломієлопатії* 47

Починская М.В., Мартыненко А.В., Яблучанский Н.И. *Прогностически значимые гемодинамические показатели эффективности медикаментозной терапии в классах пульсового артериального давления у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами* 53

Пугачова К.А. *Фактори ризику трансформації реактивних артритів в ювенільний ревматоїдний артрит: дані регресійного аналізу* 58

THERAPY

Hovardovska O.O., Schevchenko O.S., Novohatska M.F. *Ability of genotypical method to make assessment of tuberculosis infection hotbed* 35

Ovcharenko I.A., Shevchenko O.S. *Dynamics of tissue fibrosis factors levels in patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis with varying sensitivity of micobacterias* 40

Pogorelov V.V., Bagmut I.Y., Zhukov V.I. *Structural-functional and vascular changes in the formation of compression-ischemic radiculomyelopathy* 47

Pochinskaya M.V., Martynenko O.V., Yabluchanskyi M.I. *Prognostically significance of hemodynamic parameters of drug therapy effectiveness in pulse pressure classes in patients with implanted pacemakers* 53

Puhachova K.A. *Risk factors of transformation of reactive arthritis in the juvenile rheumatoid arthritis: data of the regression analysis* 58

Шушляпина Н.О. *Энергетические характеристики носового дыхания при нарушении обонятельной функции* 64

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Хартанович М.В., Хижняк А.А., Тодуров Б.М., Волкова Ю.В. *Биохимические маркёры повреждения миокарда пациентов с острым коронарным синдромом при аортокоронарном шунтировании в периоперационном периоде* 70

Шарлай К.Ю. *Тяжка черепно-мозкова травма: фактори ризику та прогноз виживання* 80

НЕВРОЛОГІЯ

Волосовець А.О. *Оптимізація профілактики повторного ішемічного інсульту з урахуванням генетичних факторів ризику* 86

ХІРУРГІЯ

Бойко В.В., Авдосьев Ю.В., Сочнева А.Л. *Билиарная декомпрессия у пациентов с доброкачественными заболеваниями гепатикохоледоха, осложненными механической желтухой* 90

Пасичный Д.А. *Контракция раны как проявление тканевой эндо- и экзоэкспансии* 98

УРОЛОГІЯ

Возіанов С.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М., Севастьянова Н.А., Чабанов П.В., Угаров В.Ю., Репринцева А.С. *Комплексна діагностика та лікування гіперактивного сечового міхура й гіперрефлексії дистального відділу товстої кишки* 104

ВІЙСЬКОВА МЕДИЦИНА

Негодуйко В.В. *Изменения в мышечной ткани при взаимодействии магнита и ферромагнитного инородного тела* 108

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Коробчанський В.О., Григорян О.В. *Урівноваженість нервової системи – важливий фактор формування професійної придатності до робіт з підвищеною небезпекою* 113

ЮВІЛЕЙ

Ольга Вікторівна Ніколаєва – взірець жіночності та професіоналізму 117

Shushlyapina N.O. *Energy characteristics of nasal breathing with olfactory function disturbance* 64

INTENSIVE THERAPY

Khartanovich M.V., Khizhnyak A.A., Todurov B.M., Volkova J.V. *Biochemical markers of myocardial damage in patients at acute coronary syndrome at coronary artery bypass graft in the perioperative period* 70

Sharlai K.Yu. *Severe traumatic brain injury: risk factors and prognosis of survival* 80

NEUROLOGY

Volosovets A.O. *Optimization of prevention recurrent ischemic stroke by taking into account genetic risk factors* 86

SURGERY

Boyko V.V., Avdosyev Yu.V., Sochnieva A.L. *Biliary decompression in patients with benign diseases of main bile duct, complicated by mechanical jaundice* 90

Pasichniy D.A. *Wound contraction as manifestation of tissue endo- and exoexpansion* 98

UROLOGY

Vozianov S.O., Zaharash M.P., Zaharash Yu.M., Sevast'anova N.A., Chabanov P.V. Ugarov V.Yu., Reprintseva A.S. *Comprehensive diagnosis and treatment of hyperactive urinary bladder and hyperreflexia of the distal colon* 104

MILITARY MEDICINE

Negoduyko V.V. *Changes in muscle tissue during the interaction of a magnet and a ferromagnetic metallic foreign body* 108

SOCIAL MEDICINE

Korobchanskiy V.O., Grygorian E.V. *Equilibrium of the nervous system in forming the professional fitness to working on high danger* 113

ANNIVERSARY

Olga Victorivna Nikolayeva – model of femineity and professionalism 117

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 615.371:57.083.2

Т.В. Давидова

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

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І БІЛКІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ВАКЦИН

На базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова» було створено декілька експериментальних протигрипозних ліпосомальних вакцин з додаванням ад'ювантів і модифікацією антигенного складу для обрання найоптимальнішого зразка за безпечністю та імуногенністю. Визначено активність процесів перекисного окиснення ліпідів і білків крові після введення офіцинальних і експериментальних вакцинних препаратів (вміст карбонільних груп білків, гідроперекисів ліпідів, активність глутатіонпероксидази). У ході дослідження визначено відсутність підвищення рівнів первинних продуктів пероксидації ліпідів – гідроперекисів ліпідів та продуктів окиснення білків – карбонілів білків, а також відсутність ефектів інгібіції протиоксидантних ферментів у сироватці крові щурів, яких імунізували ад'ювантною модифікованою ліпосомальною вакциною із використанням хлорофіліпту та етонію, що дає можливість проведення подальших клініко-фармакологічних досліджень даного зразка.

Ключові слова: *грип, ліпосомальна вакцина, фосфатидилхолін, перекисне окиснення ліпідів.*

Вступ

В даний час одним з найголовніших напрямів розвитку медичної науки є вакцинологія. Серед питань, що й досі остаточно не вирішені, слід назвати створення безпечної для всіх груп населення вакцини проти грипу, зокрема для імуноскомпрометованих категорій та хворих на хронічну патологію. Грип щорічно викликає епідемії, а наслідки пандемій, викликаних грипом, важко оцінити [1]. На базі Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова було створено декілька експериментальних протигрипозних ліпосомальних вакцин з додаванням ад'ювантів і модифікацією антигенного складу для обрання найоптимальнішого зразка за безпечністю та імуногенністю.

Матеріал і методи

Визначалась активність процесів перекисного окиснення ліпідів і білків крові після введення офіцинальних і експериментальних вакцинних препаратів (вміст карбонільних груп білків, гідроперекисів ліпідів, активність глутатіонпероксидази).

Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження були тривалентні офіцинальні сезонні вакцини для профілактики грипу: «Ваксигрип» (Авентіс Пастер, Франція), «Інфлексал В» (Берна Біотех ЛТД, Швейцарія) та експериментальні ліпосомальні вакцинні препарати під умовними назвами «Ліпос 1.1» – зразок з позитивним зарядом поверхні ліпосом і розщепленим антигенним складом, східним зі спліт-вакциною «Ваксигрип», з додаванням хлорофіліпту та етонію в якості ад'ювантів та «Ліпос 1.2» – ад'ювантна з додатковою модифікацією антигенного складу частковим ацилюванням [2–4].

Дослідження перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) було проведено на лінійних статевозрілих щурах обох статей масою 160–220 г, що були розподілені на групи за статевою ознакою по 10 особин в кожній в умовах контролю за факторами довкілля. Тварин

© *Т.В. Давидова, 2017*

утримували при постійній температурі (20–25 °С) та відносній вологості повітря (50–70%). Раціон і якість води були стандартними, доступ до води – необмеженим. Тварини були розміщені у клітках групами. Усі роботи з ними проводились згідно з ОСТ 42 1–88 «Тварини лабораторні. Технологічний процес» з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, від 18.03.86, Директиви ЄС від 24.11.86 р. № 609 і МОЗ України від 01.11.2000 р. № 281.

Вміст карбонільних груп білків визначали з 2,4-динітрофенілгідразином за методом [4]. Забарвлені проби реєстрували на двопроменевому спектрофотометрі Specord UV VIS проти контролю (проба без 2,4-динітрофенілгідразину) в діапазоні довжин хвиль від 330 до 625 нм. Вимірювали різницю екстинкції при 360 і 550 нм і розраховували вміст карбонільних груп білків, використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції $22 \cdot 10^3$ $М^{-1}$ $см^{-1}$. Вміст гідроперекисів ліпідів у периферичній крові визначали за методом [4]. Спектр поглинання забарвленого продукту записували на двопроменевому спектрофотометрі Specord UV VIS, вимірюючи різницю екстинкції при 535 і 520 нм. Вміст гідроперекисів ліпідів виражали в еквівалентних кількостях МДА, використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції $1{,}56 \cdot 10^5$ $М^{-1}$ $см^{-1}$. Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) вимірювали у сироватці крові спектрофотометрично при 340 нм за методом [4] у 50 мМ $К^+$, Na^+-фосфатному буфері (рН 7,4), що містив 1 мМ ЕДТА; 0,15 мМ NADPH; 1 Од глутатіонредуктази дріжджів; 0,2% тритону Х-100 і 3 мМ азиду Na для інгібування КАТ. Гідроперекис кумолу додавали в концентрації 1,2 мМ, перекис водню – 0,4 мМ. Температура – 37 °С. Активність виражали у нмоль NADPH/хв на мг білка або мл сироватки з урахуванням коефіцієнта молярної екстинкції $6{,}22 \cdot 10^3$ $М^{-1}$ $см^{-1}$. Отримані дані статистично обробили. Для виявлення значущих розбіжностей показників, що порівнювалися, використовували t-критерій Стьюдента. Розбіжності вважали достовірними за умови рівня значущості $p<0{,}05$.

Результати та їх обговорення. Ліпосоми експериментальних зразків вакцин проти грипу було створено з використанням фосфатидилхоліну, що є субстратом для активації процесів ПОЛ. Ці наночастки, що є структурно-функціональними компонентами ліпосомальних вакцин, перетерплюють фізичні та хімічні зміни [5, 6]. Однією з біохімічних подій, що відбуваються з ними, є ПОЛ, що супроводжується появою вільних радикалів у системі та, у кінцевому рахунку, викликає деградацію бішарових фосфоліпідних мембран шляхом порушення їх проникності та лізису [3]. У зв'язку з цим система контролю за безпечністю та ефективністю ліпосомальних препаратів повинна включати визначення вмісту в них продуктів ПОЛ. Саме тому було оцінено стан ПОЛ і білків, а також активність антиоксидантного ферменту при застосуванні зразків новостворених вакцинних препаратів із ліпосомальною складовою та комбінацією модифікацій введенням ад'ювантів і зміною антигенного складу. Підвищення первинних і вторинних продуктів ПОЛ і білків у крові внаслідок введення ліпосомальних препаратів здатне знижувати їх терапевтичну ефективність. Так, підвищення концентрації малонового діальдегіду (МДА) значно зменшує ефективність хіміотерапії ліпосомальними препаратами [7, 8]. Перекисне окиснення є процесом метаболічних взаємодій високореактогенних вільних радикалів з молекулами, що відбуваються в організмі у разі нормального, фізіологічного стану, але іноді ці радикали здатні вступати до альтернативних реакцій. До первинних радикалів належать такі, що утворюються в клітинах ферментативним шляхом, а саме радикали кисню (супероксид і гідроксильний радикал), монооксид азоту, радикали, що утворюються в окиснювально-відновних реакціях (убіхінол). Вторинні радикали утворюються при неферментативних реакціях іонів заліза: гідроксил-радикали та радикали ліпідів. Їх утворення також може відбуватися за дії ультрафіолету та в ході метаболізму деяких препаратів. Також за певних умов можуть виникати порушення системи ферментів, що каталізують утилізацію зазначених вільних радикалів, зокрема зниження активності супероксиддисмутази або ферментних систем, що зв'язують іони заліза у плазмі крові (церулоплазміну, трансферину) та у клітинах (феритину). У такому випадку супероксидні радикали та перекис водню вступають у низку альтернативних реакцій: утворення двовалентного заліза з тривалентного, реакція перекису водню й гіпохлориту з іонами двовалентного заліза. Безпосередніми попередниками гідроксильного радика-

лу, який ініціює ланцюгове окиснення ліпідів, служать іони двовалентного заліза та перекис водню. З цієї причини утворення радикалу гідроксилу і пероксидація ліпідів гальмуються речовинами, що знижують концентрацію однієї з цих двох сполук. До них, зокрема, належить глутатіонпероксидаза, що утилізує перекис водню, запобігаючи розгалуженню ланцюгів окиснення ліпідів у мембранах. Дія глутатіонпероксидази зводиться до відновлення гідроперекисної групи жирної кислоти до спиртової з одночасним окисненням глутатіону до дисульфіду. Ефективність роботи глутатіонпероксидази залежить від концентрації вільного глутатіону, при зниженні якої може зростати концентрація цитотоксичних гідроксильних радикалів. Отже, при дослідженні вмісту гідроперекисів ліпідів, які виступають первинними продуктами пероксидації, було зареєстровано достовірно підвищений їх вміст у сироватці крові імунізованих щурів при застосуванні більшості досліджуваних експериментальних модифікованих ліпосомальних і виробничих вакцин (таблиця). Виключення склала група тварин, яким вводили експериментальну модифіковану вакцину «Ліпос 1.2».

Вміст продуктів ПОЛ і білків та активність глутатіонпероксидази 3 у сироватці крові щурів при застосуванні експериментальних вакцин із модифікаціями у ліпосомальному носії, (M±σ), (n=33)

Продукт	ГПЛ, ммоль МДА/1 мл сироватки	Карбоніли білків, нмоль КБ/ мг білка	GP·3, мкмоль HADPH/мин·мл
«Ваксигрип»	4,20±0,43*	3,20±0,49*	4,79±0,28
«Інфлексал В»	4,27±0,33**	3,22±0,3*	4,80±0,51
«Ліпос 1.1»	4,3±0,22*	3,2±0,24*	4,77±0,51
«Ліпос 1.2»	3,7±0,15	2,48±0,20	4,82±0,33
Фізіологічний розчин	3,58±0,21	2,41±0,30	4,78±0,36

Примітка. *p≤0,05, достовірність відмінності даних від даних інтактної групи. **p≤0,1; тенденція до підвищення значень у порівнянні з інтактною групою.

Значення рівня гідроперекисів ліпідів у даному випадку були на рівні значень у інтактних тварин – (3,7±0,15) ммоль МДА/1 мл сироватки проти (3,58±0,21) ммоль МДА/1 мл сироватки відповідно (p≤0,05). У разі введення вакцини «Інфлексал» відмічалася тенденція до збільшення цього показника до (4,27± 0,33) ммоль МДА/1 мл сироватки, але достовірних відмінностей від даних інтактного контролю зареєстровано не було.

Щодо вмісту карбонілів білків, що є характеристикою перекисного окиснення білків, ініційованого пероксидацією ліпідів, спостерігалася подібна картина, а саме в групі тварин, імунізованих ліпосомальною модифікованою вакциною «Ліпос 1.2», цей показник був на рівні такого в групі, що отримала фізіологічний розчин: (2,48±0,20) нмоль КБ/мг білка проти (2,41±0,30) нмоль КБ/мг білка (p≤0,05). Введення виробничих вакцин призводило до збільшення вмісту карбонілів білків у сироватці крові імунізованих щурів порівняно з інтактними тваринами.

Важливим показником антиоксидантної здатності організму є стан ферментативної активності глютатіонпероксидази 3 (Gpx3), що демонструє здатність до утилізації перекису водню, обмежуючи розгалуження ланцюгів окиснення ліпідів у мембранах. Загалом при дослідженні ферментативної активності Gpx3 було встановлено, що застосування більшості як виробничих, так і модифікованих вакцин не призводить до змін рівня цього показника у порівнянні зі значеннями його у інтактних тварин. Якщо порівнювати ефекти, що були здійснені на активність глютатіонпероксидази введенням досліджуваних вакцин, стає помітною тенденція до підвищення вказаного ферменту в модифікованій формі ліпосомальної вакцини «Ліпос 1.2» (4,82±0,33) мкмоль HADPH/хв·мл у порівнянні з виробничою формою «Інфлексалу» (4,80±0,28) мкмоль HADPH/ хв·мл (p≤0,1), але не є суттєвими. «Ваксигрип» і «Ліпос 1.1» показали дещо менші значення.

Таким чином, дослідження вмісту первинних продуктів пероксидації ліпідів і білків з оцінкою рівня активності антиоксидантного ферменту дозволяє оцінити безпечність їх застосування та надає більшої інформативності щодо біологічних ефектів, які відбуваються за умови введення модифікованих ліпосомальних протигрипозних вакцин в експерименті.

На основі проведених досліджень відмічено переваги модифікованої ліпосомальної

вакцини «Ліпос 1.2» над іншими препаратами, а також низки офіцинальних зразків при оцінці їх біологічної дії на процеси окиснення в організмі.

Висновки

Безпечність ліпосомальних вакцин за критерієм ПОЛ з додаванням ад'юванту та зміненим антигенним складом була оцінена в експерименті на щурах. Використання позитивно заряджених ліпосом з фосфатидилхоліном і додавання ад'ювантів хлорофіліпту та етонію («Ліпос 1.1» та «Ліпос 1.2») не призвело до достовірного підвищення первинних продуктів ПОЛ ані по відношенню до експериментальних зразків, ані по відношенню до офіцинальних препаратів – ліпосомального Інфлексалу та Ваксигрипу.

За умови застосування вакцини «Ліпос 1.2» не відбувалася інгібіція антиоксидантного ферменту глутатіонпероксидази 3. При цьому рівень активності глутатіонпероксидази 3 новоствореного ліпосомального зразка з додаванням ад'ювантів «Ліпос 1.1» також не мав достовірної відмінності від рівня активності цього ферменту при введенні щурам фізіологічного розчину.

Таким чином, відсутність підвищення рівнів первинних продуктів пероксидації ліпідів – гідроперекисів ліпідів і продуктів окиснення білків – карбонілів білків, а також відсутність ефектів інгібіції протиоксидантних ферментів у сироватці крові щурів, яких імунізували ад'ювантною модифікованою ліпосомальною вакциною із використанням хлорофіліпту та етонію, дає можливість для подальших клініко-фармакологічних досліджень даного зразка.

Перспективи досліджень

Експериментальні зразки потребують подальшого вивчення, насамперед, більш детального вивчення безпечності, продовження доклінічних і клінічних досліджень. Але результати цього дослідження створюють можливість подальшого розвитку вітчизняної вакцинології та згодом впровадження у виробництво української грипозної вакцини.

Список літератури

1. *Davydova T.V.* Features of the immune response during infections and prospects for the vaccines creation [Electronic resource] // Annals of Mechnikov Institute. 2015. № 4. P. 25–39.

2. *Volyansky A.Yu., Pogorila M.S., Romanova E.A. et al.* Compared of immunogenesity and protein composition of experimental and officinal vyrosomal influenza virus vaccine [Electronic resource] // Annals of Mechnikov Institute. 2014. T. 3. P. 13–18.

3. *Boudad H., Ponchel G., Legrand P., Duchene D.* Poly (isobutylc-tanacrylate) cyclodextrin combined nanoparticles for oral administration of saquinavir // Proc. 3rd World Meeting APV. APGI, Berlin, 2000. 24 p.

4. *Levine R.L., Williams J.A., Stadtman E.R., Shacter E.* Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins // Methods Enzymol. 1994. V. 233. P. 346–357.

5. *Henriksen-Lacey M., Korsholm K.S., Andersen P. et al.* Liposomal vaccine delivery systems // Expert Opin. Drug. Deliv. 2011. № 4. P. 505–519.

6. *Bachmann M.F., Jennings G.T.* Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns // Nat. Rev. Immunol. 2010. V. 10 (11). P. 787–796.

7. *Sharp F.A., Ruane D., Claass B. et al.* Uptake of particulate vaccine adjuvants by dendritic cells activates the NALP3 inflammasome // Proc. Nat. Acad. Sci USA. 2009. № 3. P. 870–875.

8. *Harris J., Sharp F.A., Lavelle E.C.* The role of inflammasomes in the immunostimulatory effects of particulate vaccine adjuvants // Eur. J. Immunol. 2010. № 3. P. 34–38.

Т.В. Давыдова

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ВАКЦИН

На базе ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова» было создано несколько экспериментальных противогриппозных липосомальных вакцин с добавлением адъювантов и модификацией антигенного состава для избрания оптимального образца с учетом безопасности и иммуногенности. Определена активность процессов перекисного окисления липидов и белков крови после введения официнальных и экспериментальных вакцинных препаратов (содержание карбонильных групп белков, гидроперекисей липидов, активность глутатионпероксидазы). Установлено отсутствие повышения уровней первичных продуктов ПОЛ – гидроперекисей липидов

и продуктов окисления белков – карбонилов белков, а также отсутствие эффектов ингибирования противооксидантних ферментов в сыворотке крови крыс, которых иммунизировали адъювантной модифицированной липосомальной вакциной с использованием хлорофиллипта и этония, что дает возможность проведения дальнейших клинико-фармакологических исследований данного образца.

Ключевые слова: *грипп, липосомальная вакцина, фосфатидилхолин, перекисное окисление липидов.*

T.V. Davydova

PEROXIDATION OF LIPIDS AND PROTEINS AFTER THE INTRODUCTION OF LIPOSOMAL VACCINES

On the base of the State University «Institute of Microbiology and Immunology them. I.I. Mechnikov», several experimental anti-influenza liposomal vaccines were created with the addition of adjuvants and modification of the antigenic composition to select the most optimal sample for safety and immunogenicity. Determination of activity of processes peroxidation of lipids and proteins of blood after introduction of officinal and experimental vaccine preparations (content of carbonyl groups of proteins, lipid hydroperoxides, activity of glutathione peroxidase). In the course of the study, the absence of elevated levels of primary lipid peroxidation products – lipid hydroperoxides and protein oxidation products – carbonyls of proteins, as well as the absence of inhibitory effects of antioxidant enzymes in blood serum of rats, which were immunized with adjuvant modified liposomal vaccine using chlorophyll and etonium, an opportunity for further clinical and pharmacological research of this sample.

Keywords: *influenza, liposomal vaccine, phosphatidylcholine, peroxide oxidation of lipids.*

Надійшла до редакції 01.09.17

УДК 615.322:615.281.9:616.53-002.25

Т.М. Моїсеєнко

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

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ПРОТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Акне (або вугрова хвороба) є одним з найпоширеніших шкірних захворювань, які спостерігаються майже у 85% осіб у віці 12–24 роки. Одна з головних ролей у багатоелементному ґенезі акне належить патогенним і умовно-патогенним мікроорганізмам. В останні десятиліття відмічається тенденція активного використання біологічно активних речовин рослинного походження (фітонцидів, ефірних олій, бальзамів і смол, дубильних речовин, органічних кислот і фенольних сполук, білків, алкалоїдів і глікозидів) в якості компонентів засобів місцевого застосування для лікування акне, що має ряд переваг перед традиційними медикаментозними препаратами (антибіотиками, хіміопрепаратами, асептиками). Результати серії попередніх наукових досліджень переконливо продемонстрували широкий спектр і високий рівень протимікробної, а також протизапальної і регенеративної активності біологічно активних речовин спиртового і вуглекислотного екстрактів хмелю звичайного (*Humulus lupulus L.*), що обґрунтовує доцільність створення нових лікарських засобів на його основі для лікування акне.

Ключові слова: *вугрова хвороба, мікробний генезис, лікарські рослини, протимікробна активність.*

Акне (синоніми: вугрова хвороба, звичайні вугрі, вугрі юнацькі) – це хронічне мультифакторне захворювання апарату сальних залоз, що маніфестує переважно в пубертатному віці і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією мікроорганізмів та запаленням [1–3].

Вугрова хвороба відноситься до найбільш поширених дерматозів у світі і посідає перше місце в структурі косметичної патології та третє за частотою звернення хворих до дерматологів; хвороба, як правило, розвивається на фоні ендокринної патології [4, 5].

До акне схильні близько 85% осіб у віці від 12 до 24 років. Широке поширення дерматозу в популяції, особливо у осіб другого і третього десятиліття життя, клінічна різноманітність, косметичні дефекти, наявність психовегетативних порушень, перебування в стані хронічного стресу, безумовно, знижують якість життя пацієнтів. Пацієнти з акне вкрай складно адаптуються в соціальному середовищі, серед них великий відсоток безробітних і самотніх людей [6–10].

У звіті експертів Глобального альянсу щодо поліпшення наслідків акне підкреслюється важливість розгляду вугрової хвороби як хронічного захворювання, що чинить серйозний вплив на якість життя пацієнтів і вимагає активних терапевтичних підходів [8–10]. Особливо актуальною при використанні лікарських препаратів для лікування акне пацієнтами самостійно є фармацевтична опіка [11–14].

Одна з головних ролей у мультифакторному генезисі акне належить патогенним і умовно-патогенним мікроорганізмам. Лікування вугрової хвороби антибіотиками, хіміопрепаратами, антисептиками призводить до розвитку резистентності мікрофлори до них, проявом негативної побічної дії на організм людини. Зазначених негативних наслідків можна уникнути, застосовуючи протимікробні засоби на основі рослинної сировини [15–17].

© *Т.М. Моїсеєнко, 2017*

В останні десятиліття відмічається тенденція активного використання біологічно-активних речовин рослинного походження (фітонцидів, ефірних масел, бальзамів, дубильних речовин, органічних кислот і фенольних сполук, білків, алкалоїдів та глікозидів) у якості компонентів препаратів місцевого застосування для лікування акне. Дані літератури стосовно біологічно-активних сполук, що містяться в лікарських рослинах, та їх фармакологічну дію представлено у вигляді таблиці [18].

Наводимо перелік рослин, які володіють протимікробною активністю:

• горобина звичайна (*Sorbus aucuparia*) завдяки наявності парасорбінової кислоти бактерицидно діє на стафілококи, тоді як антоціаніди, виділені з горобини чорноплідної, тільки затримують ріст стафілококів;

• гравілат міський (*Geum urbanum*) у вигляді спиртових витяжок (без ефірної олії) має бактерицидну дію проти *Bacillus mycoides*, *Pseudomonas pyocyaneae*, *Staphylococus aureus*;

• деревій звичайний (*Achillea millefolium*): витяжки з сухих листків і квіток, діють бактеріостатично на золотистий стафілокок і негемолітичний стрептокок;

• дерен справжній (*Cornus mas L.*) досліджував у 1961 р. Ламбрев, відвар з молодої кори дерену має не тільки бактеріостатичний ефект щодо *Escherichia coli*, але й бактерицидну дію до *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*;

• евкаліпт кулястий (*Eucalyptus globulus*) виявляє виражену противірусну дію у формі водної витяжки з листя рослини *in vitro* і бактеріостатичну дію на *Proteus vulgaris* та α-гемолітичні стрептококи;

• календула лікарська (*Calendula officinalis*) виявляє бактерицидну дію на стафілококи і стрептококи;

• малина звичайна (*Rubus idaeus L*), плоди і листя, має антибактеріальні властивості щодо стафілококів;

• морква посівна (*Daucus carota*) завдяки бензойній, хлорогеновій та іншим кислотам проявляє антибактеріальну дію відносно дріжджів і спороносних анаеробів;

• мох ісландський (*Cetraria islandica*) містить уснінову кислоту, а натрієва сіль цієї кислоти в розбавленні 1:2 000000 гальмує ріст грампозитивних бактерій. Спиртові та олійні розчини натрієвої солі уснінової кислоти використовують зовнішньо для лікування гнійних ран і опіків;

Фармакологічна дія біологічно активних сполук в лікарських рослинах

Група біологічно активних сполук	Рослинні джерела	Фармакологічна дія
Антибіотики	Лопух великий, пижмо звичайне, чорниця звичайна, журавлина болотна, часник городній, подорожник великий, хміль звичайний, чистотіл звичайний, сон-трава, дивина скіпетровидна, цмин піщаний, лабазник в'язолистий, паслін солодко-гіркий	Активно діють проти бактерій, небезпечних для здоров'я людини (стафілококів, стрептококів, мікобактерій туберкульозу)
Фітонциди	Часник городній, цибуля городня, евкаліпт, звіробій звичайний, редька посівна, хрін звичайний, черемха звичайна, смородина чорна	Стимулюють фагоцитоз, регенеративні процеси
Ефірні олії	Лаванда вузьколиста, коріандр, шавлія лікарська, базилік камфорний, хміль звичайний, сосна лісова, фенхель звичайний, розмарин лікарський	Виявляють бактеріостатичну, антисептичну, дезінфікуючу та фунгістатичну дію
Бальзами і смоли	Стиракс, бальзамне дерево толуанське, копайфайра	Мають бактерицидні й бактеріостатичні властивості
Дубильні речовини	Бадан товстолистий, брусниця звичайна, дуб звичайний, перстач прямостоячий, змійовик	Проявляють бактерицидну і бактеріостатичну активність
Органічні кислоти і фенольні сполуки	Фіалка триколірна, сухоцвіт багновий, звіробій звичайний, росичка круглолиста	Мають противірусну, антимікробні, протигрибкові та протизапальні властивості
Алкалоїди і глікозиди	Чистотіл звичайний, чорниця звичайна, бадан товстолистий, брусниця звичайна	Виявляють найбільш виражену антимікробну дію

• перець стручковий (*Capsicum annuum*) містить антибіотик капсицидин, що виявляє активну дію на гриби;

• подорожник великий (*Plantago major*) діє бактеріостатично щодо патогенних мікробів ранової інфекції, гемолітичного стрептокока і стафілокока, протея, кишкової палички. Сік подорожника великого прискорює очищення ранової поверхні від гнійних виділень, припиняє запальний процес та ріст грануляцій. Клінічні спостереження виявили терапевтичну ефективність свіжого соку подорожника під час первинного оброблення різних травм і лікування тривало не загоюваних ран, флегмон, фурункулів;

• полин звичайний (*Artemisia vulgaris*) має виражену протимікробну дію. Свіжа ефірна олія в концентрації 1:1000 пригнічує розвиток *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*. Спиртові екстракти із листя рослини бактерицидно діють на *Stahpylococcus aureus*, *Shigella sonnei*, *Bacillus subtilis*. Антисептичну дію у разі зовнішнього використання проявляють водні екстракти полину звичайного при піодерміях, інфікованих ранах шкіри тощо;

• смородина чорна (*Ribes nigrum*) має антибактеріальні властивості, зумовлені наявністю антоціанідів і ефірних олій, тому настої свіжих і висушених ягід діють на золотистий стафілокок і протей, а водний настій підвищує бактеріостатичну активність тетрацикліну, біоміцину та окситетрацикліну;

• соняшник однорічний (*Helianthus annus*) проявляє бактеріостатичну дію у вигляді рідких екстрактів проти *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus albus*;

• суниця лісова (*Fragaria vesca*), у вигляді ефірного екстракту її плодів активна проти стафілококів;

• цмин піщаний (*Helichrysum arenarium*), а саме спиртовий та хлороформний екстракти квітів рослини *in vitro*, пригнічують ріст золотистого стафілокока і α-гемолітичних стрептококів;

• часник городній (*Allium sativum*) проявляє бактерицидну дію проти *Vibrio cholerae*. Часниковий сік і звичайна водна витяжка з нього характеризуються сильним протимікробним ефектом щодо багатьох кишкових патогенних мікроорганізмів (дизентерійних, тифозних, патогенних колібактерій, ентерококів), а також проти *Staphylococcus aureus* і α-гемолітичних стрептококів. Протимікробна дія часнику зумовлена наявністю аліцину;

• чебрець звичайний (*Thymus serpyllum L.*) містить фенольні сполуки – тимол і його ізомер карвакрол, що є в ефірній олії рослини, і мають сильно виражену антисептичну властивість. До відкриття антибіотиків карвакрол вважали найефективнішим антибактеріальним чинником;

• чистотіл великий (*Chelidonium majus L.*) містить сангвінарин, хелеритрин, хелідонін, які мають виражену антимікробну дію. У разі застосування *in vivo* та *in vitro* гальмує ріст грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, грибів;

• чорниця звичайна (*Vaccinium myrtillus L.*) має найбільшу антибактеріальну активність відносно стафілокока;

• шипшина корична (*Rosa cinnamomea L.*) завдяки флавоновим глікозидам має антибактеріальну дію, в основному щодо грампозитивних бактерій.

Аналіз наведених даних наукових джерел з вивчення мікробіологічних властивостей біологічно активних речовин рослинної сировини підтверджує перспективність подальших поглиблених досліджень їх протимікробної активності та механізмів дії [18–20].

Застосування препаратів на основі рослинної сировини, у тому числі й ефірних олій, відоме людству вже давно. Ефірні олії – це запашні, легколетючі речовини, які містяться в різних частинах рослин. Хімічний склад ефірних олій неоднорідний, але досліджена наявність вітамінів (K, A, E, F, C, PP, P, B, D та ін.), макро- і мікроелементів (фосфор, калій, магній, мідь), кислот (аскорбінова, стеаринова, пальмітинова та ін.), ферментів, білків, алкалоїдів [21–23].

З фармакологічних властивостей найбільш притаманними для ефірних олій є наявність протизапальної, антимікробної, противірусної, репаративної активності. На відміну від синтетичних препаратів ефірні олії відрізняються своєю натуральністю й ефективністю.

Відомі антисептичні властивості ефірних олій дозволяють використовувати їх у комбінації з антибіотиками, сульфаніламідами, що дає можливість знижувати дозування препаратів через доведений синергізм дії антибіотиків і ефірних олій [20–22].

Розробка нових протимікробних засобів на основі ефірних олій для лікування вугрової хвороби є перспективним напрямком сучасної мікробіології та фармації.

Однією з унікальних і перспективних лікарських рослин, яка містить різноманітний

комплекс біологічно-активних речовин, є хміль звичайний (*Humulus lupulus L.*) родини коноплевих (*Cannabaceae*). Упродовж багатьох століть хміль культивується практично в усіх країнах помірного клімату, зокрема у Франції, Англії, Чехії, на півдні Німеччини тощо. В Україні основну заготівлю сировини здійснюють у Житомирській, Вінницькій, Рівненській та Волинській областях [24–26].

Хміль звичайний широко застосовують у різних сферах життєдіяльності людини. У фітотерапії при багатьох захворюваннях часто використовують хміль звичайний як лікарську сировину. Виражені седативні властивості хмелю зумовили його введення до складу відомих лікарських препаратів: краплі уролесан, валокордин, гербіон, корвалдин, капсули та таблетки Ново-Пасит, тривалумент, седавіт, санасон, валоседан, а також у складі багатьох зборів: шишки (суплідда) хмелю звичайного, детоксифіт, збір заспокійливий, збір седативний № 2 та ін. [26, 27]. Хміль також використовують у народній медицині в якості аналгетичного, противиразкового, седативного та снодійного засобів. Крім цього, у пивоварній промисловості різноманітні сорти надають пиву своєрідний аромат і смак, сприяють його зберіганню. У хлібопекарській промисловості його використовують в якості стимулятора процесів бродіння.

Традиційно для одержання лікувальних засобів використовують лише шишки хмелю, хімічний склад яких дуже різноманітний. Вони містять ефірну олію (1–3%), до складу якої входять гумулон, мірцен, фарнезен, β-каріофілен. Основну частку шишок становлять гіркі та смолисті речовини. Компонентами гіркої смоли (11–20%) є α- та β-хмельові кислоти – похідні ацилфлороглюцину: гумулон, когумулон, лупулон, колупулон тощо. Серед інших фенольних сполук – кумарини, флавоноїди, катехіни, дубильні речовини. Крім цього, наявні вітаміни групи В, аскорбінова кислота, токофероли та речовини, що діють як естрогенні гормони [26, 27].

Хімічний склад листя хмелю звичайного вивчено недостатньо. За даними літератури, вони містять органічні кислоти, амінокислоти, полісахариди, дубильні речовини, аскорбінову кислоту. Фенольні сполуки у листі хмелю представлені флавонол-глікозидами, катехінами, лейкоантоціанідинами та фенолкарбоновими кислотами [26, 27].

Однією з проблем в лікуванні акне є використання монокомпонентних топічних антибіотиків, що призводять до зростання рівня резистентності патогенних мікроорганізмів, які викликають захворювання. Мікробна резистентність, у свою чергу, є основною причиною клінічної неефективності антибіотикотерапії при лікуванні акне. Одними із напрямків для вирішення даної проблеми можуть бути біологічно активні речовини рослинного походження [28].

В лабораторії протимікробних засобів Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова спільно з відділом біохімії хмелю та пива Інституту сільського господарства Полісся Національної академії аграрних наук України впродовж останніх десяти років проведена серія наукових досліджень з вивчення протимікробної активності вуглекислотного та спиртового екстрактів хмелю [29–31]. Отримані результати експериментів свідчать про високий рівень і широкий спектр активності екстрактів хмелю щодо грампозитивних (коринебактерій, стафілококів, стрептококів та ін.), грамнегативних (ентеробактерій, протеїв, псевдомонад та ін.) мікроорганізмів, а також грибів роду *Candida* та обґрунтовують перспективність розробки нових лікарських засобів з протимікробними властивостями для лікування вугрової хвороби.

Список літератури

1. *Абдухаликова М.Л., Малова И.О.* Acne vulgaris: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: Учеб. пособие. Иркутск, 2016. 50 с.

2. *Айзятулов Р.Ф.* Сучасні особливості патогенезу клініки, лікування і профілактики акне // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017. № 1. С. 12–15.

3. Адаптовані клінічні настанови з діагностики та лікування акне. Код МКХ-10: L70 – Акне (вугрі). К., 2012. 113 с.

4. *Коган Б.Г., Верба Е.А.* Новые подходы в комбинированном лечении акне: взгляд на проблему с точки зрения практического здравоохранения // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012. № 3 (46). С. 72–76.

5. *Волошина Н.О.* Оцінка якості життя у хворих на вульгарні вугри (акне) // Буковинський медичний вісник. 2014. Т. 18, № 3 (71). С. 39–42.

6. *Bhate K., Williams H.C.* Epidemiology of acne vulgaris // British Association of Dermatologists. – 2013. V. 168. P. 474–485.

7. *Литвиненко М.В.* Вугрова хвороба: погляд крізь призму медичної психології // Український вісник психоневрології. 2016. Т. 24, № 2 (87). С. 117–120.

8. *Носачева О.А., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С.* Психоэмоциональное состояние детей и подростков с угревой болезнью // Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9, № 4. С. 42–47.

9. *Кубанов А.А., Сысоева Т.А., Бишарова А.С., Мерцалова И.Б.* Аспекты патогенеза и современной терапии акне // Лечащий врач. 2016. № 11. С. 30–33.

10. *Веретельник О.В., Резніченко Н.Ю., Краско М.П., Лущан Г.А.* Вульгарне акне у практиці сімейного лікаря: етіологія, патогенез, діагностика та лікування // Семейная медицина. 2015. № 2 (58). С. 126–133.

11. L70. Угри: Учеб. пособие для врачей / В.И. Альбанова, О.В. Забненкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 184 с.

12. *Beylot C., Auffret N., Poli F. et al.* Propionbacterium acnes: an update on its pathogenesis of acne // Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2014. № 28 (3). P. 271–278.

13. *Movita T.* Acne vulgaris // CDK-203. 2013. V. 40, № 4. P. 269–272.

14. *Свирид-Дзядикевич О.С.* Вугрова хвороба: сучасні погляди на патогенез і лікування та визначення перспективних напрямків підвищення ефективності терапії // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2016. № 4 (63). С. 41–49.

15. *Наумова Л.О.* Гормональні порушення як вагомий патогенетичний чинник виникнення вугрової хвороби у жінок [Електронний ресурс] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. № 5 (61). Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/39145#prettyPhoto

16. *Петренко А.В.* Сучасне уявлення про патогенез та терапію акне // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2014. № 23 (3). С. 655–661.

17. *Кривоногова П.Л., Биткина О.А., Мартусевич А.К.* Патогенетическое обоснование методов лечения акне: обзор современных представлений и собственные данные // Медицинских альманах. 2017. № 2 (47). С. 122–126.

18. *Монахов С.А., Богадельникова А.Е.* Инновационное решение в наружной терапии акне // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 2. С. 36–40.

19. *Сербінь А.Г., Сіра Л.М., Слободянюк Т.О.* Фармакологічна ботаніка: підручник; під ред. Л.М. Сірої. Вінниця: Нова книга, 2007. 488 с.

20. Пат. 16842/ЗУ/16 Україна, МПК A61K 8/97, A61Q 5/02, A61Q 11/00, A61Q 19/10. Лікувально-косметичні фітозасоби для місцевого лікування / Бойко М.М. заявник та власник патенту Національний фармацевтичний університет. – № u 2016 03243; заявл. 29.03.2016; опубл. 25.10.2016. Бюл. № 20/2016.

21. *Бойко М.М., О.І. Зайцев, Осолодченко Т.П. та ін.* Скринінг протимікробних властивостей спиртоводних витяжок із деяких видів ефіроолійної сировини // Фітотерапія. Часопис. 2015. № 3. С. 38–43.

22. *Міхєєв А.О.* Перспективи використання рослинних олій як антимікробних засобів // Біологія. 2014. № 6. С. 1–3.

23. *Смойловська Г.П., Мазулін О.В., Светашов О.М.* Бактеріостатична активність ефірних олій деяких представників секції Millefolium Koch. роду Achillea L. // Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2014. № 3 (16). С. 40–45.

24. *Моїсеєнко Т.М.* Розробка протимікробного засобу на основі хмелепродуктів для лікування вугрової хвороби // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Медицина XXI століття: перспективні та пріоритетні напрямки наукових досліджень», 28–29 липня 2017 р. м. Дніпро. Дніпро. 2017. С. 23–25.

25. *Мельник А.Л.* Антибактеріальні властивості нових гелевих композицій на основі хмелепродуктів відносно домінуючих різновидів збудників захворювань пародонта : автореф. дис. … канд. мед. наук : 03.00.07. Харків, 2017. 24 с.

26. *Ляшенко Н.И.* Биохимия хмеля и хмелепродуктов : монография. Житомир: Полесье, 2002. 388 с.

27. *Мазурець С. І.* Фармакогностичне дослідження хмелю звичайного (*Humulus lupulus L.*): автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. Харків, 2011. 26 с.

28. *Каратаева Н.Н., Соркина И.Л., Сюч Н.И. и др.* Проблемы резистентности к антибиотикам микрофлоры кожи лица у больных акне // Клиническая дерматология и вене-рология. 2013. Т. 11, № 2. С. 33–35.

29. Пат. UA 92274 U. МПК (2006): A61K 36/185, A61P 31/04 Застосування спиртового екстракту хмелю як активної субстанції в фармацевтичних композиціях з протимікробною дією / Казмірчук В.В.; заявник та власник патенту ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України». – № a200907813; заявл. 24.07.2009; опубл. 11.10.2010. Бюл. № 19/2010.

30. Пат. UA 92273 U. МПК (2006): A61K 36/185, A61P 31/04 Застосування вуглекислотного екстракту хмелю в якості активної субстанції фармацевтичних композицій з протимікробною дією / Казмірчук В.В.; заявник та власник патенту ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України». – № a200907812; заявл. 24.07.2009; опубл. 11.10.2010, Бюл. № 19/2010.

31. *Казмірчук В.В., Мельнік А.Л.,Воронкіна І.А. та ін.* Оцінка протимікробної активності спиртового екстракту хмелю // Вісник проблем біології і медицини. 2015. Вип. 3 (2). С. 136–140.

Т.М. Моисеенко

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВАНИИ РАСТИТЕЛЬНОЙ СЫВОРОТКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Акне (или угревая болезнь) является одним из распространенных кожных заболеваний, которые наблюдаются почти у 85% лиц в возрасте 12–24 года. Одна из главных ролей в многоэлементном генезисе акне принадлежит патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. В последние десятилетия отмечена тенденция активного использования биологически активных веществ растительного происхождения (фитонцидов, эфирных масел, бальзамов и смол, дубильных веществ, органических кислот и фенольных соединений, белков, алкалоидов и гликозидов) в качестве компонентов средств местного применения для лечения акне, имеющих ряд преимуществ перед традиционными медикаментозными препаратами (антибиотиками, химиопрепаратами, асептиками). Результаты серии предыдущих научных исследований убедительно продемонстрировали широкий спектр и высокий уровень противомикробной, а также противовоспалительной и регенеративной активности биологически активних веществ спиртового и углекислотного экстрактов хмеля обыкновенного *(Humulus lupulus L.*), что обосновывает целесообразность создания новых лекарственных средств на его основе для лечения акне.

Ключевые слова: *угревая болезнь, микробный генезис, лекарственные растения, противомикробная активность.*

T.M. Moiseyenko

PERSPECTIVES OF ROSSBROWS OF ANTI-PRECISIONS ON THE BASIS OF VEGETABLE SERUM FOR THE TREATMENT OF ACNE

Acne is one of the most common skin diseases, which is observed in almost 85% of people aged 12–24 years. One of the main roles in the multi-element genesis of acne belongs to pathogenic and opportunistic microorganisms. In recent decades, there has been a trend towards the active use of biologically active substances of plant origin (phytoncides, essential oils, balsams and resins, tannins, organic acids and phenolic compounds, proteins, alkaloids and glycosides) as components of topical agents for the treatment of acne with a number of advantages before traditional medicinal preparations (antibiotics, chemotherapy, aseptic). The results of a series of previous scientific studies have convincingly demonstrated the wide spectrum and high level of antimicrobial as well as anti-inflammatory and regenerative activity of biologically active substances of alcohol and carbon dioxide extracts of hops (*Humulus lupulus L.*), which justifies the feasibility of creating new drugs based on it for treatment acne.

Keywords: *acne, microbial genesis, medicinal plants, antimicrobial activity.*

Надійшла до редакції 01.09.17

УДК 616.98-036.1:578.825.13]:577.112.6:575.22

О.Г. Сорокіна * **, М.М. Попов * **, Т.І. Лядова*

**** Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Медичний факультет***

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

ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ ЕПШТЕЙНА–БАРР З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-28

Актуальність вірусної інфекції Епштейна–Барр (ВЕБ) обумовлена високим ступенем інфікування населення в усьому світі (95% дорослого населення). Встановлювали типи імунного реагування на підставі аналізу динаміки різноспрямованого синтезу цитокінів у хворих з хронічною ВЕБ-інфекцією з різними генотипами IL-28. Було обстежено 64 пацієнта з ВЕБ; у контрольну групу увійшли 20 здорових людей. В результаті проведеного дослідження було виявлено кореляційний зв'язок між генотипом IL-28 та формуванням дисоціативного або гіпореактивного типу імунного реагування. Це може бути корисним при прогнозуванні перебігу захворювання у пацієнтів з хронічною ВЕБ-інфекцією та дозволить оптимізувати терапію шляхом введення в схему лікування певної групи пацієнтів імунокоригуючої терапії.

Ключові слова: *цитокіни, генотип, імунітет, типи імунного реагування, інтерлейкін-28, хронічна ВЕБ-інфекція.*

Вступ

Століття, в якому ми живемо, вважається століттям опортуністичних інфекцій завдяки зростаючому впливу несприятливих факторів навколишнього середовища на організм та, перш за все, на імунну систему. Інфекційні захворювання займають провідне місце в патології людини. Серед численних факторів, які безпосередньо впливають на імунну систему, на особливу увагу заслуговують герпесвірусні інфекції [1].

Вірус Епштейна–Барр (ВЕБ) відноситься до сімейства Herpesviridae. Інфекції, викликані цим вірусом, є найбільш поширеними і займають важливе місце в структурі захворювань герпесвірусной етіології. Це пов'язано з високим ступенем інфікування населення в усьому світі, оскільки специфічні антитіла до даного вірусу виявляються майже у 95% дорослого населення [2–4]. Особливий інтерес викликає специфічна тропність цього вірусу до імунокомпетентних клітин, системне ураження внутрішніх органів, широкий діапазон клінічних форм захворювання, а також відсутність специфічної профілактики [5, 6].

Однією з важливих проблем сучасної медичної науки є запальна реакція, яка виникла на ранніх етапах еволюції і має дві незмінні риси: з одного боку, це процес, що допомагає організму в боротьбі за виживання, з іншого – це пошкодження з загрозою для органа або для всього організму. Реакцію запалення *in vivo* регулює система первинних і вторинних медіаторів. До первинних медіаторів відноситься сімейство цитокінів. Цитокіни здатні проявляти біологічну активність як дистанційно, після секреції кліткою-продуцентом (місцево і системно), так і при міжклітинному контакті, будучи біологічно активними у вигляді мембранної форми. Синтезуючись в осередку запалення, цитокіни впливають практично на всі клітини, що беруть участь в запальній реакції, включаючи гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітки ендотелію та епітелію, а потім на Т- і В-лімфоцити. В рамках імунної системи цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках. Цитокіни синтезуються у відповідь на стимуляцію через короткий проміжок часу.

© О.Г. Сорокіна, М.М. Попов, Т.І. Лядова, 2017

Потрібно відзначити, що більшість цитокінів продукується не постійно, вони швидко синтезуються і секретуються під впливом антигенних і інших стимулів у малих кількостях. Тільки при інтенсивному і тривалому запальному процесі в крові відбувається накопичення прозапальних цитокінів, які можуть впливати на клітини дистальних органів. Синтез припиняється завдяки різноманітним механізмам ауторегуляції, включаючи підвищену нестабільність РНК, і існуванню негативних зворотних зв'язків, опосередкованих простагландинами, кортикостероїдним гормоном та іншими факторами. Одні й ті ж цитокіни можуть продукуватися різними типами клітин організму в різних органах. Незважаючи на те, що більшість цитокінів є типовими індуцибельними медіаторами і не синтезуються клітинами поза запальної реакції та імунної відповіді, деякі не потрапляють під це правило. Частина цитокінів синтезується постійно, і значна їх кількість циркулює, регулюючи проліферацію і диференціювання окремих типів клітин. Узагальнено аналізуючи чинні наукові дані, можна зазначити, що на тканинному рівні цитокіни відповідають за розвиток запалення і регенерацію тканин. За умови розвитку системної запальної реакції вони впливають практично на всі органи і системи організму, беручи участь у регуляції гомеостазу [7].

Отже, на сучасному етапі розвитку медичної науки вже доведено, що ініціаторами імунної відповіді в організмі людини є цитокіни, які не тільки беруть активну участь у формуванні регуляторних захисних реакцій, але й забезпечують гомеостаз організму у цілому. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга є ключовою ланкою імунних порушень при ВЕБ-інфекції [8, 9].

Прогнозування результатів ВЕБ-інфекції залежить від наявності та інтенсивності проявів імунної дисфункції, генетичної схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань, а також від наявності ряду зовнішніх чинників (несприятливий вплив навколишнього середовища, стреси, інфекції, операційні втручання тощо), що ушкоджують імунну систему [10].

Однонуклеотидний поліморфізм – це відмінності послідовності ДНК розміром в один нуклеотид в геномі представників одного виду або між гомологічними ділянками гомологічних хромосом. Ділянка ДНК у регуляторній ділянці гена IL-28B, в якому відбувається заміна нуклеотиду цитозин (С) на тимін (Т), позначається як генетичний маркер rs12979860 (позначення ОПН по базі даних NCBI). Існують наступні можливі його генотипи: СС, СТ і ТТ.

На сьогоднішній день відомо, що IL-28A, IL-28B і IL-29, які також носять назву інтерферон-лямбда (INF-λ) 2, 3 та 1 відповідно, відносяться до сімейства цитокінів 2-го класу і являють собою нещодавно відкриту групу противірусних цитокінів. В літературі є роботи, в яких показано, що білки INF-λ є важливими для елімінації вірусного гепатиту С, проте їх роль у пацієнтів з хронічною ВЕБ до теперішнього часу не вивчалася [11–13]. Порушення балансу між основними регуляторними цитокінами, безумовно, може призводити до тривалої персистенції ВЕБ і бути причиною частих рецидивів. Також цей дисбаланс може сприяти прогресуванню захворювання. З цих позицій ВЕБ-інфекцію можна розглядати як «незбалансовану цитокінемію» [10].

Дослідженнями останніх років встановлено, що цитокіновий спектр при ВЕБ-інфекції залежить від збалансованості ланок імунної відповіді організму, а порушення балансу продукції цитокінів Th1/Th2 клітинами грає важливу роль в імунопатогенезі. Більшість дослідників сходяться на думці, що переважна участь цитокінів, що продукуються Th-2-лімфоцитами, асоціюється з вірусною персистенцією і хронізацією процесу, а Th-1 – зі спонтанним одужанням і елімінацією збудника [14]. Незважаючи на значні досягнення в цій галузі, багато питань характеру цитокін-продукуючої здатності імунокомпетентних клітин та їх імунопатогенетичні особливості при хронічній ВЕБ-інфекції на сьогоднішній день залишаються нез'ясованими. Тому актуальним залишається питання вивчення даних про продукцію основних регуляторних цитокінів з встановленням типів імунологічного реагування у пацієнтів з хронічною ВЕБ-інфекцію [5, 8, 9, 14].

Мета та **завдання** дослідження – встановити типи імунного реагування на підставі аналізу динаміки різноспрямованого синтезу цитокінів (ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10) у хворих з хронічною ВЕБ-інфекцією з різними генотипами IL-28 та виявити можливе існування кореляційного зв'язку між генотипом IL-28 та формуванням того чи іншого типу імунного реагування.

Матеріал і методи

Обстежено 64 пацієнта з хронічною ВЕБ, основними клінічними проявами в яких були

різні імунопатологічні та імунодефіцитні стани. Серед них жінки становили 65,6% (n=42), чоловіки – 34,4% (n=22). Вік пацієнтів становив від 19 до 57 років, середній – (33,0± 11,7) року. Серед клінічних форм ВЕБ-інфекції у пацієнтів досліджуваних груп переважали хронічний тонзиліт (n=23), неспецифічна лімфаденопатія (n = 18), тривалий субфебрилітет (n=12), синдром хронічної втоми (n=9), реактивний артрит (n=2). Групу порівняння склали 20 клінічно здорових молодих людей без ознак гострої або будь-якої хронічної патології, з яких 16 були обстежені на маркери ВЕБ, середній вік – (24,1±3,2) року. В анамнезі життя були відсутні дані про перенесення інфекційного мононуклеозу. При дослідженні крові були виявлені тільки EBNA-Ig G, ДНК ВЕБ була відсутня у плазмі крові і у слині.

Обстеження хворих включало в себе проведення клінічного аналізу крові, виявлення наявності атипових мононуклеарів, виявлення специфічних противірусних антитіл (VCA-IgM, EA-IgM та EBNA-IgG) в сироватці крові методом щільнофазного імуноферментного аналізу (ІФА) наборами виробництва «IBL» і «Вектор-Бест», виявлення ДНК ВЕБ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у крові та слині, активність аспарагінової та аланінової трансаміназ (АсАТ, АлАТ) у динаміці захворювання. Молекулярно-генетичні дослідження включали визначення реплікативної активності ВЕБ на підставі виявлення в сироватці крові ДНК ВЕБ методом ПЛР за допомогою тест-системи виробництва НВФ «Літех».

Сироваткові концентрації досліджуваних цитокінів ІЛ-1β, ФРО-α, ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 визначалися за допомогою тест-систем ТОВ «Протеїновий контур» з використанням інструкції виробника і щільнофазного ІФА. Матеріалом для досліджень служила сироватка крові хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію, яка була отримана в період загострення хвороби. Для визначення поліморфізму генів використовували метод поліморфізму довжин рестриктивних фрагментів (ПДРФ) та метод ПЛР у режимі «реального часу» на ампліфікаторі Rotor-Gene-3000 фірми Corbett Research і на детекторному ампліфікаторі ДТ-96 фірми «ДНК-технологія».

Для визначення алельних варіацій гена ІЛ-28В використовували комерційну тест-систему фірми «ДНК-технологія». Для детекції досліджуваних поліморфізмів проводили ампліфікацію певних ділянок відповідних генів. Для виявлення точкових мутацій SNP 39738787C > T (rs12979860) гена ІЛ-28В використовували методи ПЛР і ПДРФ. Як матеріал для дослідження використовували ДНК, отриману з лейкоцитів за допомогою реагентів для виділення ДНК з клінічного матеріалу. Детекцію поліморфізму гена ІЛ-28В rs12979860 проводили методом ПЛР у режимі «реального часу» на ампліфікаторі ДТ-96 фірми «ДНК-технологія». Автоматична детекція результатів ампліфікації проводилася приладом ДП-96. ПЛР проводили в обсязі 35 мкл у розчині наступного складу: 20 мл розчину праймерів, 10 мкл суміші Taq-полімерази і буфера, а також 5 мкл ДНК.

Робота була виконана на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна та клінічних базах кафедри (Обласна клінічна інфекційна лікарня м. Харкова і КЗОЗ «Міська поліклініка № 6», а також на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова НАН України») в період 2014–2017 рр. Отримані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення

При вивченні поліморфізму генів IL-28 у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію виявили наступні генотипи: СС – 28 пацієнтів (43,75%), СТ – 20 пацієнтів (31,25%) та ТТ – 16 пацієнтів (25%). Аналізуючи динаміку цитокінового профілю у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію, виявили різноспрямовані зміни синтезу досліджуваних прозапальних і протизапальних цитокінів, що було підставою для встановлення двох типів імунного реагування: дисоціативного та гіпореактивного. У хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію з генотипом СС спостерігали переважно дисоціативний тип імунного реагування (рис. 1). У пацієнтів цієї групи відзначалася низька продукція прозапальних цитокінів і регуляторного ІЛ-2, тоді як рівні протизапальних ІЛ-4 і ІЛ-10 достовірно підвищувалися відповідно до активності процесу. Рівень ІЛ-4 перевищував такий в контрольній групі у 5,7 раза, а ІЛ-10 у 6 разів перевищував середні значення групи контролю ($p<0,05$).

У хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію з генотипом СТ спостерігався як дисоціативний тип імунного реагування, так і гіпореактивний, але переважно зустрічався дисоціативний.

Серед хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію з генотипом ТТ переважно спостерігався гіпореактивний тип імунного реагування (рис. 2).

У пацієнтів цієї групи синтез прозапальних і протизапальних цитокінів характери-

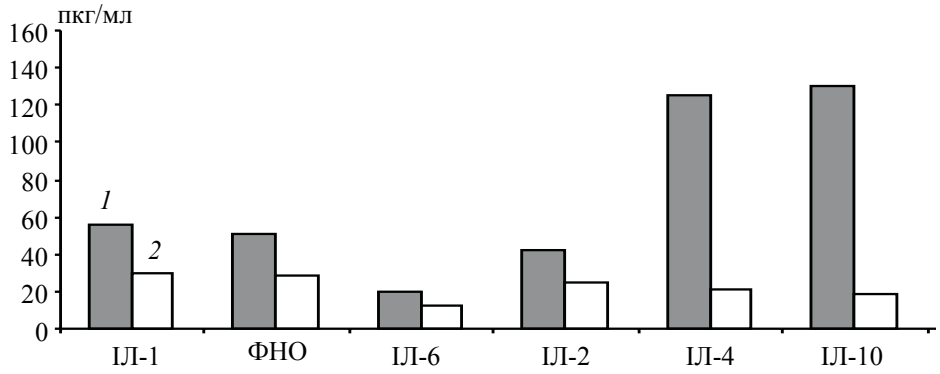


Рис. 1. Дисоціативний тип імунного реагування у пацієнтів, хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію (*1*), та в контролі (*2*)

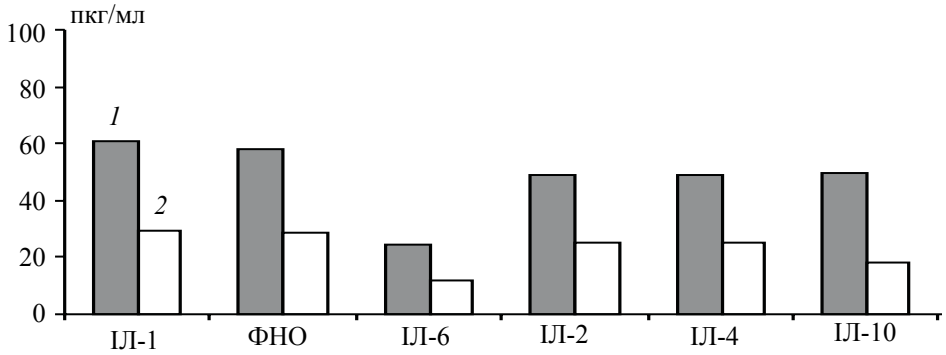


Рис. 2. Гіпореактивний тип імунного реагування у пацієнтів, хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію (*1*), та в контролі (*2*)

зувався низькими концентраціями (рівні ІЛ-1β коливалися від 25,37 до 72,14 пг/мл; ФНП-α – від 32,3 до 67,4 пг/мл; ІЛ-6 – від 16,4 до 27,4 пг/мл; ІЛ-2 – від 35,15 до 81,2 пг/мл; ІЛ-4 – від 25,4 до 96,47 пг/мл; ІЛ-10 – від 36,36 до 99,2 пг/мл), показники знаходилися практично в межах значень контрольної групи і не відрізнялися статистичною достовірністю ($p>0,05$).

Висновки

Встановлено відмінність сформованих типів імунного реагування у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію з різними генотипами IL-28 та неоднакову клітинно-гуморальну реактивність організму у таких пацієнтів. Це, у свою чергу, проявляється неоднаковою схильністю до пригнічення клітинно-опосередкованих і посилення гуморальних механізмів імунної відповіді. Виявлений кореляційний зв'язок між генотипом IL-28 і формуванням дисоціативного або гіпореактивного типу імунного реагування може бути корисним при прогнозуванні перебігу захворювання та дозволить оптимізувати терапію шляхом введення в схему лікування певної групи пацієнтів імунокоригуючої терапії.

Список літератури

1. *Возіанова Ж.І., Глей А.І.* Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання // Сучасні інфекції. 2004. № 2. С. 37–41.

2. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб., 2006. 303 с.

3. *Прохорова Н.А., Волчкова Е.В., Михайловская Г.В.* Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза // Инфекционные болезни. 2008. Т. 6, № 2. С. 17–20.

4. *Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дружина Л.В.* Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр // Цитокины и воспаление. 2011. № 4. С. 44–49.

5. *Красницкая А.С., Боровская Н.А.* Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирус Эпштейна–Барр инфекцией // Фундаментальные исследования. 2012. № 4. Ч. 2. С. 299–305.

6. *Домникова Н.П., Петрусенко Е.Е., Решетников О.В. и др.* Уровень сывороточных цитокинов при лимфопролиферативных заболеваниях // Новости «Вектор-Best». 2010. № 2 (56). С. 4–7.

7. *Кочубей О.А.* Цитокіни як первинні медіатори в регуляції реакції запалення // Загальнотерапевтична практика: Нові технології та міждисциплінарні питання: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 7 листопада 2013 р. Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України, Харківський національний медичний університет. Харків, 2013. С. 164.

8. *Cen O., Longnecker R.* Latent Membrane Protein 2 (LMP2) // Curr. Top Microbiol. Immunol. 2015. № 391. P. 151–180.

9. *Fish K., Chen J., Longnecker R.* Epstein–Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma // Blood. 2014. № 123. P. 530–540.

10. *Fukuda M., Kawaguchi Y.* Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein–Barr virus LMP2A-induced cell transformation // J. Virology. 2014. № 88. P. 5189–5194.

11. *Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W. et al.* IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R / P. Sheppard // Nature Immunol. 2003. № 4 (1). P. 63–68.

12. *Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. 2010. № 139 (10). P. 120–129.

13. *Zekri A., Abdullah D., Osman A. et al.* Epstein–Barr virus and Interleukin-28B polymorphism in the prediction of response to interferon therapy in hepatitis C patients // Arab J. Gastroenterology. 2015. № 16 (3). P. 84–89.

14. *Griffin B.D., Gram A.M., Mulder A. et al*. EBV BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail // J. Immunology. 2013. № 190. С. 1672–1684.

References

1. Vozianova Z.I., Gley A.I. (2004). Infectiyniy mononukleoz yak polietiologichne zahvoruvannya. Suchasni infekcii. 2. 37–41 [in Ukrainian].

2. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. (2006). Gerpesvirusnie infekcii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachey. Spb. 303 p.

3. Prohorova N.A., Volochkova E.V., Mihaylovskaya G.V. (2008). Klinscheskoe znachenie molecularno-geneticheskih i serologicheskih issledovaniy v diagnistike infekcionnogo mononukleoza // Infectiynie bolezni. 6. 2. 17–20 [in Russian].

4. Goreyko T.V., Kalinina N.M., Druzhinina L.V. (2011). Role citokinov v patogeneze hronicheskoy infeccii, vizvannoy virusom Epsteina–Barr // Citokini i vospalenie. 4. 44–49.

5. Krasnickaya A.S., Borovskaya N.A. (2012). I mmunologicheskie aspekti hronicheskogo tonsillita, associirovannogo s virusom Epstaina–Barr // Fundamentalnie issledovaniya. 4, 2. 299–305.

6. Domnikova N.P., Petrusenko E.E., Reshetnikov O.V., Rizhikova S.L., Varaksin N.A. (2010). Uroven sivorotochnih citokinov pri limphoproliferativnih zabolevaniyah // Novosti «Vector-Best». 2010. 2 (56). 4–7.

7. Kochubey O.A. (2013). Citokini, yak pervinni mediatori v regulyacii reakcii vospaleniya // Zagalnoterapevtichna praktika: Novi tehnologii ta mizhdisciplinarni pitannya: Materiali naukovo-praktichnoyi konferencii z mizhnarodnoyu uchastyu, 7 listopada, 2013 r. Nacionalniy Institut terapii im. L.T. Maloy NAMN Ukraini, Kharkivskiy nacionalniy medichniy universitet. Kharkiv, 2013. P. 164.

8. Cen O., Longnecker R. (2015). Latent Membrane Protein 2 (LMP2) // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 391. 151–180.

9. Fish K., Chen J., Longnecker R. (2014). Epstein–Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma // Blood. 123. 530–540.

10. Fukuda M., Kawaguchi Y. (2014). Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein–Barr virus LMP2A-induced cell transformation // J. Virology. 88. 5189–5194.

11. Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W. et al. (2003). IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R // Nature Immunol. 4 (1). 63–68.

12. Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. et al. (2010). Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. 139 (10). 120–129.

13. Zekri A., Abdullah D., Osman A. et al. (2015). Epstein–Barr virus and Interleukin-28B polymorphism in the prediction of response to interferon therapy in hepatitis C patients // Arab J. Gastroenterology. 16 (3). 84–89.

14. Griffin B.D., Gram A.M., Mulder A. et al. (2013). BV BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail // J. Immunology. 190. 1672–1684.

О.Г. Сорокина, М.М. Попов, Т.И. Лядова

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ЭПШТЕЙНА–БАРР С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-28

Актуальность вирусной инфекции Эпштейна–Барр (ВЭБ) обусловлена высокой степенью инфицирования населения во всем мире (95% взрослого населения). Устанавливали типы иммунного реагирования на основании анализа динамики разнонаправленного синтеза цитокинов у больных хронической ВЭБ-инфекцией с различными генотипами IL-28. Было обследовано 64 пациента с ВЭБ; в контрольную группу вошли 20 здоровых людей. В результате проведенного исследования была выявлена корреляционная связь между генотипом IL-28 и формированием диссоциативного или гипореактивного типа иммунного реагирования. Это может быть полезным при прогнозировании течения заболевания у пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией и позволит оптимизировать терапию путем введения в схему лечения определенной группы пациентов иммунокорригирующей терапии.

Ключевые слова: *цитокины, генотип, иммунитет, типы иммунного реагирования, интерлейкин-28, хроническая ВЭБ-инфекция.*

O.G. Sorokina, N.N. Popov, T.I. Liadova

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CHRONIC EPSTEIN–BARR VIRUS INFECTION WITH DIFFERENT GENOTYPES OF INTERLEUKIN-28

The relevance of the Epstein–Barr virus infection (VEB) is due to a high degree of infection of the population around the world (95% of the adult population). The purpose of this work was to establish the types of immune response based on the analysis of the dynamics of multidirectional cytokine synthesis in patients with chronic VEB-infection with different IL-28 genotypes. We examined 64 patients with chronic VEB-infection; the control group included 20 healthy people. As a result of the study, a correlation was found between the genotype of IL-28 and the formation of a dissociative or hyporeactive type of immune response. This can be useful in predicting the course of the disease in patients with chronic VEB infection and will optimize therapy by introducing into the treatment regimen certain patient's immunocorrective therapy.

Keywords: *cytokines, genotype, immunity, types of immune response, interleukin-28, chronic VEB-infection.*

Надійшла до редакції 16.09.17

УДК 615.361:615.451.1:618.46]:57.086.13:612.1:616.61-008.6

В.И. Строна, М.В. Рєпін, Л.М. Марченко, Т.П. Говоруха, А.М. Васькович

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

ВПЛИВ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ РІЗНИХ ВИДІВ ТВАРИН НА СКЛАД ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Наведено результати експериментальних досліджень зміни показників периферійної крові та показаний їх зв'язок з рівнем креатиніну крові у щурів з гострою нирковою недостатністю на тлі використання кріоекстракту плаценти алогенного та ксеногенного походження. Передбачається, що введення кріоекстракту плаценти до виникнення гострої ниркової недостатності буде чинити нефропротекторну дію на перебіг захворювання.
Ключові слова: *гостра ниркова недостатність, кріоекстракт плаценти, нефропротекторна дія, периферійна кров.*

Вступ

Гостра ниркова недостатність – це порушення гомеостазу, що викликано безповоротним зниженням маси діючих нефронів нирки. Виникає вона при всіх прогресуючих захворюваннях нирок і виявляється багатосимптомним комплексом, що відображає участь у цьому процесі практично всіх органів і систем. Під назвою гостра ниркова недостатність об'єднуються різні стани, для яких характерним є раптове порушення функції нирок з розвитком гострої токсичної нефропатії [1–3].

З'ясування патогенезу і розробка на цій основі ефективних методів профілактики і терапії нефриту залишається однією з невирішених і актуальних проблем клінічної і експериментальної медицини [2, 4]. Введення активних біологічних сполук активізує при пошкодженні регенерацію клітин і відновлює порушений клітинний і тканинний гомеостаз [5]. Результати експериментальних досліджень і деякі аспекти клінічного використання похідних кріоконсервованої плацентарної тканини узагальнені в роботах В.І. Грищенка, А.М. Гольцева, Т.М. Юрченко [6, 7].

Більшість дослідників вважають, що основною ланкою в патогенезі гострої ниркової недостатності, що розвинулася в результаті гострих отруєнь, є порушення ниркового кровообігу і гемодинаміки. Для гострої ниркової недостатності характерним є ураження всього комплексу функціонування нирок, переважно тубулярно-інтерстиціального апарату [8].

Найбільш показовим критерієм розвитку тубулярного нефрозу служить підвищений вміст креатиніну в крові і сечі, що є кінцевим продуктом білкового обміну, який рівномірно розподіляється в рідких середовищах організму.

Кількісний і якісний склад крові залежить від функціонального стану організму. Складні біохімічні і фізіологічні зміни, що відбуваються в організмі при різних патологіях, змінюють функціональний стан гемопоетичної системи.

При патологічних станах організму склад спеціальних гранулоцитів значно змінюється. Різко зменшується кількість сегментоядерних клітин і зростає кількість паличкоядерних (П) і юних (Ю) нейтрофілів та навіть мієлоцитів (М), які мобілізуються із кісткового мозку в судинну кров. Оскільки в лівій графі лейкоцитарної формули знаходяться найбільш молоді, не присутні в нормальній крові мієлоцити, а усі більш дорослі форми, що зустрічаються, – юні, паличкоядерні і сегментоядерні (С) нейтрофіли, розміщуються у відповідних графах правіше, то і збагачення крові молодшими формами отримало назву «зрушення ядра вліво». Розрізняють два основних типи зрушення ядра: регенеративний і дегенеративний.

Регенеративне зрушення ядра виражається в збільшенні в крові паличкоядерних і юних нейтрофілів і навіть мієлоцитів; зазвичай при цьому спостерігається лейкоцитоз. Це зрушення і посилення лейкопоезу є показником роздратування кісткового мозку, що відбувається при його функціональній достатності.

© В.И. Строна, М.В. Рєпін, Л.М. Марченко та ін., 2017

Кістковий мозок, компенсуючи загибель нейтрофілів у боротьбі з інфекцією, віддає в кров'яне русло разом зі зрілими нейтрофілами зростаючу кількість недостатньо зрілих форм, що зазвичай не поступають у судинну кров.

При дегенеративному зрушенні загальна кількість лейкоцитів часто зменшується, спостерігається зростання паличкоядерних форм нейтрофілів, у значній мірі дегенеративних, без подальшого зрушення ядра вліво. Дегенеративне зрушення є показником функціональної недостатності кісткового мозку, в якому спостерігається тканинна дегенерація.

Індексом зрушення ядра називається відношення (М+Ю+П)/С. В легких випадках патологічного процесу зрушення ядра вліво не йде далі збільшення паличкоядерних нейтрофілів і частково їхніх юних форм. Навпаки, поява великої кількості мієлоцитів і юних гранулоцитів в крові свідчить про тяжке захворювання.

Існує маса публікацій, присвячених клінічним проявам гострої і хронічної ниркової недостатності – порушенню водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги, фосфорно-кальцієвого обміну, метаболізму білків, вуглеводів, жирів; поразці нервової і серцево-судинної систем і легенів, органів травлення, порушенню імунітету, змінам в системі крові. Експериментальних або клінічних даних про кількісний і якісний склад лейкоцитарної формули при нирковій патології в доступній літературі ми не виявили.

Метою проведених досліджень було вивчення морфологічних і кількісних характеристик білого паростка кровотворення при експериментальній гострій нирковій недостатності на різних стадіях розвитку захворювання, а також при корекції цього процесу шляхом введення кріоекстракту плаценти.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на 48 білих безпородних щурах масою 200–300 г, віком 4 місяці. Тваринам вводили кріоекстракти плацентарної тканини різного походження по 0,5 мл три рази на тиждень. Через тиждень після введення кріоекстрактів розпочинали моделювання гострої ниркової недостатності. Для моделювання токсичної ниркової недостатності щурів витримували 24 години без їжі, після чого внутрішньом'язово вводили 50%-вий водний розчин гліцеролу в дозі 10 мл на 1 кг маси тіла. Тварини були розподілені на чотири групи по 5 особин у кожній: 1-ша – щури з моделлю гострої ниркової недостатності; 2-га, 3-тя та 4-та групи – щури з моделлю гострої ниркової недостатності, яким попередньо вводили кріоекстракт плаценти щура (КПЩ), людини (КПЛ) та кроля (КПК) відповідно. Тварин виводили з експерименту на 1-й, 2-й та 3-й тижні після введення гліцеролу. Під час забою тварин проводили забір крові для виготовлення мазків, які потім забарвлювали за Паппенгеймом для підрахування формули крові і розрахунку індексу зрушення ядра, лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІр) та лейкоцитарного індексу (ЛІ) [9]. Моделювання гострої ниркової недостатності виконано згідно з методичними рекомендаціями [10].

Результати та їх обговорення

В крові контрольних тварин превалюють лімфоцити – (79±16)%, що узгоджується з даними літератури (65 – 85%) [9].

У нормі індекс зрушення ядра дорівнює нулю, оскільки відсутні молоді форми кровотворних клітин (табл. 1).

При моделюванні гострої ниркової недостатності через один тиждень спостерігаються наступні зміни в крові. Індекс зрушення ядра вліво сягає 0,45 внаслідок появи мієлоцитів, юних і паличкоядерних форм лейкоцитів. У лімфоцитах деяких щурів з'являється токсична зернистість, препарат збіднений клітинами білого паростка, тоді як у інших тварин структура клітин збережена, зернистість спостерігається в одиночних клітинах. Це свідчить про індивідуальну чутливість тварин, хоча у всіх спостерігається зрушення формули крові вліво, що свідчить про виражений запальний процес.

Через два тижні індекс зрушення ядра склав 0,34, в крові з'явилася велика кількість молодих форм клітин. В результаті відбулося незначне збільшення кількості лімфоцитів – (72,5±12)%. Слід зазначити, що структура клітин і ядра добре збережена – без фрагментації, розривів мембран і руйнування.

Через три тижні у тварин з гострою ниркову недостатністю індекс зрушення ядра знизився до 0,31, проте морфологічна картина крові дещо погіршала: багато зруйнованих клітин, переважно сегментоядерних лейкоцитів, поява зернистості в полі зору (табл. 1).

В групі тварин, яким до моделювання гострої ниркової недостатності попередньо вводили КПЩ, через тиждень спостерігалась поява молодих форм нейтрофілів, також вірогідно збільшувалась кількість моноцитів. Кількість таких показників, як ЛІІр, ЯІ та ЛІ, становила 0,75±0,1; 0,31±0,1 та 2,9±0,3 відповідно, що свідчить про початок запалення,

Таблиця 1. Кількісний склад крові щурів у нормі при гострій нирковій недостатності (ГНН) і попередньому введенні КПЩ, КПЛ та КПК

Група за тиждень	Мієлоцити	Юні нейтрофіли	Паличкоядерні нейтрофіли	Сегментоядерні нейтрофіли	Моноцити
Інтактні	–	1,0±0,1	–	15,0±2,5	3,0±0,6
ГНН					
1-й тиждень	2,2±0,5[1]	4,8±0,5[1]	1,4±0,1[1]	22,0±3,5[1]	3,4±0,2
2-й	1,8±0,2	3,7±0,5[1]	2,5±0,3[1]	17,3±2,0[2]	2,0±0,2
3-й	3,2±1,2[1 2]	3,7±0,5[1]	2,3±0,4[1]	14,7±2,1[2]	5,17±1,10[1 2]
КПЩ					
1-й	2,0±0,2[1]	2,8±0,2[1 3 4]	2,3±0,2[1 5]	16,7±2,2[3 4 5]	7,3±1,1[1 3]
2-й	3,7±0,5[1 2 3]	6,0±0,5[1 2 3]	3,0±1,2[1]	20,2±2,0[1 2 4 5]	6,2±1,0[1 3 5]
3-й	6,3±0,4[1 2 3 5]	3,8±0,8[1 2 4 5]	2,2±0,6[1 2 5]	19,5±4,0[1 3 5]	10,3±1,2[1 2 3 4]
КПЛ					
1-й	3,2±1,2[1 3]	8,0±1,0[1 3]	3,2±0,6[1 3]	29,2±3,2[1 3]	6,8±0,8[1 3]
2-й	5,5±0,5[1 2 3]	5,5±0,5[1 2]	4,5±0,5[1 3]	43,5±11,0[1 2 3]	6,8±4,2[1 3]
3-й	7,7±1,0[1 2 3]	7,2±1,0[1 2 3]	2,3±0,2[1 2]	20,0±5,0[1 2 3]	6,8±0,6[1]
КПК					
1-й	7,3±1,0[1 3]	3,8±1,2[1]	5,7±2,0[1 3]	30,3±4,1[1 3]	9,7±1,0[1 3]
2-й	9,0±1,5[1 2 3]	5,3±1,0[1 2]	4,0±0,5[1 3]	35,7±8,1[1 2 3]	8,7±1,2[1 3]
3-й	3,0±0,1[1 2]	7,0±0,7[1 2 3]	6,3±0,5[1 3]	36,0±4,2[1 3]	12,7±1,1[1 3]

Продовження табл. 1

Група за тиждень	Лімфоцити	ЛІр	ЯІ	ЛІ
Інтактні	79±16	0,27±0,05	0,06±0,01	4,6±0,5
ГНН				
1-й тиждень	64,0±60[1]	0,44±0,10[1]	0,45±0,05[1]	2,1±0,2[1]
2-й	72,5±12,0[1 2]	0,47±0,06[1]	0,34±0,04[1]	2,9±0,4[1]
3-й	71,0±8,0	0,76±0,20[12]	0,31±0,10[1]	3,0±0,5[1]
КПЩ				
1-й	68,8±8,2	0,75±0,10[1 3]	0,31±0,10[1]	2,9±0,3[1]
2-й	61,0±8,0[1 4 5]	0,75±0,10[1 3 4 5]	0,49±,0,10[1 2 3 4 5]	1,9±0,2[1 2 3 4 5]
3-й	57,3±7,5[1 3 5]	0,84±0,20[1 3]	0,47±0,10[1]	1,8±0,2[1]
КПЛ				
1-й	49,5±5,1[1 3]	0,62±0,10[1 3]	0,77±0,15[1 3]	1,1±0,1[1 3]
2-й	34,0±4,5[1 2 3]	0,39±0,02[1 3]	1,45±0,15[1 2 3]	0,6±0,1[1 3]
3-й	59,3±7,5[1 2 3]	0,82±0,07[1 2]	0,56±0,10 [1 2 3]	1,6±0,1[1 2 3]
КПК				
1-й	42,7±4,0[1 3]	0,6±0,1,0[1 3]	0,9±0,1[1 3]	0,90±0,12[1 3]
2-й	30,7±3,0[1 2 3]	0,50±0,02[1 3]	1,4±0,1[1 3]	0,6±0,1[1 3]
3-й	31,7±4,5[1 3]	0,7±0,1[1]	1,2±0,1[1 3]	0,6±0,1[1 3]

Примітка. $p<0,05$; [1] – вірогідно в порівнянні з групою контролю; [2] – вірогідно в порівнянні з попереднім терміном спостереження; [3] – вірогідно в порівнянні з групою ГНН; [4] – вірогідно в порівнянні з групою КПЛ; [5] – вірогідно в порівнянні з групою КПК.

а саме ексудативної фази альтеративного запалення.

Через два тижні після моделювання гострої ниркової недостатності достовірно зросла кількість молодих форм гранулоцитів, кількість ЛІр, ЯІ та ЛІ становила 0,75±0,1; 0,49±,0,1 та 1,9±0,2, що вказує на посилення запалення та інтоксикації.

Через три тижні після попереднього введення КПЩ і моделювання гострої ниркової недостатності кількість молодих форм нейтрофілів була ще більшою відносно попереднього терміну експерименту, показники ЛІр, ЯІ та ЛІ не змінювались відносно показників на другому тижні експерименту, що, можливо, вказує на ініціацію проліферативної фази запалення.

В групі тварин, яким до моделювання гострої ниркової недостатності попередньо вводили КПЛ, через тиждень спостерігалось вірогідне збільшення молодих форм нейтрофілів відносно групи інтактних тварин і тварин з гострою нирковою недостатністю. Од-

нак спостерігалась лімфопенія. Показники ЛІІр, ЯІ та ЛІ становили 0,62±0,10; 0,77±0,15 та 1,10±0,10 відповідно, що свідчить про початок запалення, його ексудативної фази, з пригніченням лімфоїдної тканини.

Через два тижні після попереднього введення КПЛ і моделювання гострої ниркової недостатності достовірно з попереднім терміном експерименту зросла кількість молодих форм гранулоцитів, а також кількість сегментоядерних гранулоцитів, посилилась лімфопенія, показники ЛІІр, ЯІ та ЛІ становили 0,39±0,02; 1,45±0,15 та 0,6±0,1. Ці показники були вірогідно нижчими, ніж у групі інтактних тварин і тварин з групи гострої ниркової недостатності у той же термін експерименту, що вказує на посилення запалення та інтоксикації.

Через три тижні після попереднього введення КПЛ і моделювання гострої ниркової недостатності кількість молодих форм нейтрофілів була ще більшою відносно попереднього терміну експерименту. Однак почала нормалізуватися кількість лімфоцитів. Показники ЛІІр, ЯІ та ЛІ стали вірогідно вищими відносно показників на другому тижні експерименту, що, можливо, вказує на ініціацію проліферативної фази запалення.

В групі тварин, яким до моделювання гострої ниркової недостатності попередньо вводили КПК, через тиждень спостерігалось вірогідне збільшення молодих форм нейтрофілів відносно групи інтактних тварин і тварин з гострою нирковою недостатністю. Спостерігалась лімфопенія. Показники ЛІІр, ЯІ та ЛІ становили 0,6±0,1; 0,9±0,1 та 0,9±0,1 відповідно, що свідчить про початок запалення, його ексудативної фази з пригніченням лімфоїдної тканини.

Через два тижні після попереднього введення КПК і моделювання гострої ниркової недостатності достовірно з попереднім терміном експерименту зросла кількість молодих форм гранулоцитів, а також кількість сегментоядерних гранулоцитів, посилилась лімфопенія, показники ЛІІр, ЯІ та ЛІ становили 0,5±0,02; 1,4±0,1 та 0,6±0,1. Ці показники були вірогідно нижчими, ніж у групі інтактних тварин і тварин з групи гострої ниркової недостатності у той же термін експерименту, що вказує на посилення ексудативної фази запалення й зростаючу інтоксикацію.

Через 3 тижні після попереднього введення КПК і моделювання гострої ниркової недостатності кількість молодих форм нейтрофілів декілька зменшувалась відносно попереднього терміну експерименту. Кількість лімфоцитів була досить низькою. Показники ЛІІр, ЯІ та ЛІ вірогідно не змінились відносно показників на другому тижні експерименту, що свідчить про продовження ексудативної фази запалення.

Проведений кореляційний аналіз між показниками кількісного складу лейкоцитів крові та рівнем креатиніну крові тварин, яким до моделювання гострої ниркової недостатності вводили КПЩ, КПЛ та КПК, показав, що існує взаємоз'вязок між запаленням і рівнем креатиніну крові в групі тварин з гострою нирковою недостатністю (табл. 2). Запалення, що виникає в нирці, призводить до порушення її функції.

Поява молодих форм гранулоцитів у групі тварин, яким вводили КПЛ, та подальше запалення в нирці призводять до порушення функції, а підвищення індексу лейкоцитарної інтоксикації пов'язано з лімфопенією.

В групі тварин, яким вводили КПК, у запаленні приймають участь молоді форми гранулоцитів, аж до 3-го тижня ексудативна фаза запалення не змінюється на проліферативну, що є причиною гіперкреатинінемії.

Таблиця 2. Результати кореляційного аналізу між показниками кількісного складу лейкоцитів крові і рівнем креатиніну крові у тварин, яким до моделювання гострої ниркової недостатності вводили КПЩ, КПЛ та КПК

Склад лейкоцитів крові	Рівень креатиніну крові, кмоль/л, тварин, яким вводили			
	до моделювання	КПЩ	КПЛ	КПК
Мієлоцити	0,52	0,59	0,76	**0,94**
Юні нейтрофіли	0,73	-0,23	**0,91**	0,60
Паличкоядерні нейтрофіли	**0,95**	0,01	0,43	0,54
Сегментоядерні нейтрофіли	0,24	0,07	0,05	0,81
Моноцити	-0,16	0,75	0,82	0,51
Лімфоцити	-0,50	-0,36	-0,34	-0,83
ЛІІр	0,54	0,39	**0,98**	0,45
ЯІ	-0,57	0,13	0,13	0,89
ЛІ	-0,73	-0,24	-0,65	-0,81

Відсутність залежності між гранулоцитами та функціональним показником, таким, як рівень креатиніну крові, в групі тварин, яким вводили КПЩ, свідчить про те, що поліпшення функції нирок у них пов'язане зі швидким переходом з ексудативної фази запалення до проліферативної. Застосування препаратів фетоплацентарного комплексу знаходить висвітлення в неспецифічному впливі на організм реципієнта і проявляється стимуляцією репаративних здатностей тканин організму і за рахунок цього підтримує тканинний, організмений гомеостаз, що здійснюється включенням нервової, ендокринної та імунної систем.

Висновки

Наявність в плаценті широкого спектра метаболічно активних з'єднань свідчить про можливість використання цієї тканини як джерела природних збалансованих з'єднань для корекції порушень на клітинному рівні при патологічних змінах в організмі та стимуляції регенеративних процесів при гострій нирковій недостатності.

Встановлена коригуюча дія алогенного кріоекстракту (щурів) при гострій нирковій недостатності, у той час як ксеногенний кріоекстракт (людини і кроля) не впливає на нормалізацію перебігу хвороби нирок.

Список літератури

1. *Струков А.И., Серов В.В.* Патологическая анатомия. Москва: Медицина, 1993. 688 с.

2. *Murugan R., Kellum J.A.* Acute kidney injury: what's the prognosis? // Nat. Rev. Nephrol. 2011. V. 7. P. 209–217.

3. *Churg J., Duffy J.L.* Classification of glomerulonephritis based on morphology // Glomerulonephritis. Part V.; Ed E.L. Becker. New York, 1973. P. 43–62.

4. *Серов В.В., Куприянова Л.А., Варшавский В.А.* Морфогенез иммуннокомплексного гломерулонефрита // Архив патологии. 1979. № 10. С. 27–35.

5. *Грищенко В.И., Гольцев А.Н.* Трансплантация продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения // Проблемы криобиологии. 2002. № 1. С. 54–85.

6. *Грищенко В.И., Юрченко Т.Н.* Плацента: криоконсервирование, структура, свойства и перспективы клинического применения. Харьков: СПД ФЛ Бровин А.В., 2011. 292 с.

7. *Гольцев А.Н., Юрченко Т.Н.* Плацента: криоконсервирование, клиническое применение. Харьков: СПД ФЛ Бровин А.В., 2013. 318 с.

8. *Sharfuddin A.A., Molitoris, B.A.* Pathophysiology of ischemic acute kidney injury // Nat. Rev. Nephrol. 2011. № 7. P. 189–200.

9. *Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В.* Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 6. С. 50–53.

10. Заготівля, кріоконсервування плацентарної тканини і її клінічне застосування: Метод. рекомендації. Харків, 1996. 15 с.

В.И. Строна, Н.В. Репин, Л.Н. Марченко, Т.П. Говоруха, А.М. Васькович

ВЛИЯНИЕ КРИОЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ РАЗНЫХ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ НА СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Приведены результаты экспериментальных исследований изменений показателей периферической крови крыс с острой почечной недостаточностью на фоне использования криоэкстракта плаценты аллогенного и ксеногенного происхождения. Предполагается, что введение криоэкстракта плаценты до развития острой почечной недостаточности будет оказывать нефропротекторный эффект на течение заболевания.

Ключевые слова: *острая почечная недостаточность, криоэкстракт плаценты, нефропротекторное действие, периферическая кровь.*

V.I. Strona, N.V. Repin, L.N. Marchenko, T.P. Govorukha, A.M. Vaskovych

INFLUENCE OF PLACENTAL CRYOEXTRACT OF VARIOUS ANIMAL SPECIES ON COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD IN ACUTE RENAL FAILURE

The results of research experimental studies of the changes in indices of peripheral blood of the rats with acute renal failure on the background of using the placental cryoextract of allogenic and xenogenic origins. It is supposed that introduction of placental cryoextract prior to acute renal failure development will render a nephroprotective effect on the disease course.

Keywords: *acute renal failure, placental cryoextract, nephroprotective action, peripheral blood.*

Надійшла до редакції 31.05.17

УДК 66.017:615.28:612.089.61-036.018

Г.Є. Христян

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

НАНОКОМПОЗИТНІ ПОКРИТТЯ НА ОСНОВІ ГІДРОКСИЛАПАТИТУ ТА ХІТОЗАНУ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ІМПЛАНТІВ

Проаналізовано і узагальнено наукові досягнення у сфері розробки нанокомпозитних покриттів для медичних імплантів. Висвітлено можливості різних технологій нанесення таких покриттів на імпланти: розпилення в плазмі, біоміметичний метод, електрофорез, іонне розпилення, термодепозиції з системою охолодження. Показана перспективність застосування гідроксилапатиту в комбінації з хітозаном для створення нових нанокомпозитних покриттів з підвищеною біосумісністю та протимікробною активністю. Гідроксилапатит забезпечує безпосередній надійний зв'язок з живою кісткою без небажаних біохімічних реакцій. Хітозан обумовлює необхідну еластичність і механічну стійкість до утворення тріщин, а також має біоцидну дію.

Ключові слова: *медичні імпланти, нанокомпозитні покриття, гідроксилапатит, хітозан.*

Кінець XX століття ознаменувався видатним відкриттям світу наночастинок розміром від 1 до 100 нм, які проявляють відмінні фізичні, хімічні, фізико-хімічні та біологічні властивості порівняно з мікро- та макрочастинками.

Дослідники багатьох країн світу починають створювати і застосовувати розробки на основі нанотехнологій в різних галузях народного господарства, в тому числі і в медицині, з метою синтезу нових засобів – нанопристроїв і наноматеріалів для медичної імплантології.

Складовими наноматеріалами можуть бути неорганічні сполуки (метали, похідні вуглецю, гідроксилапатит та ін.) та органічні, в тому числі природні (білки, жирні кислоти, нуклеїнові кислоти, хітозан).

Важливою проблемою сучасної високотехнологічної медицини є створення біоматеріалів, які замінять втрачені внаслідок дії різних етіологічних факторів тканини організму людини. Взаємодія та максимальна сумісність натуральних тканин та імплантів – одна з основних медичних проблем. Розробки в галузі створення таких матеріалів набирають значних обертів, особливо для застосування у щелепно-лицевій хірургії [1].

Біокераміка (bioceramics), як категорія біоматеріалів, використовується для заміщення скелетних тканин. Її застосування залежить від стабільності взаємодії з навколишніми тканинами та здатністю до заміщення втрачених тканин. Таке застосування включає заміну втрачених зубів, усунення дефектів щелеп, реконструкцію нижньої щелепи і скроневонижньощелепного суглоба [2].

Біокераміка для імплантації поділяється на інертну й біоактивну. Останню поділяють на резорбуючу і нерезорбуючу, залежно від рівня її адсорбції живими тканинами [3, 4]. Підвищена адгезія остеобластів (кістковоформуючих клітин) на нанорозмірних матеріалах була вперше описана у 1999 р. T. Webster зі співавторами. Зокрема, частинки оксиду алюмінію розміром 49 – 67 нм та двооксиду титану розміром 32 – 56 нм сприяють адгезії остеобластів порівняно з відповідними мікророзмірними матеріалами [5].

Інертна біокераміка являє собою біосумісні матеріали, що морфологічно зв'язуються з тканинами без будь-якої біохімічної взаємодії. Частіше використовують оксид алюмінію (Al_2O_3), оксид цирконію (ZrO_2) та вуглець (C). Останніми десятиліттями титан і його сплави потіснили інертну біокераміку в багатьох галузях, але наноструктурування останньої дозволило покращити її механічні властивості, біосумісність, хімічну гомогенність і, завдяки цьому, повернути її значення [6].

До біоактивної нерезорбуючої кераміки належать матеріали, що викликають специ-

© *Г.Є. Христян, 2017*

фічну біологічну відповідь, взаємодіючи із суміжними тканинами [7, 8]: кераміка на основі фосфату кальцію (calcium phosphate ceramics — CPC), біоактивне скло, біоактивна склокераміка та мінеральні триоксидні агрегати (mineral trioxide aggregate – MTA) не підлягають наноструктуруванню). Загальною особливістю всіх відомих біоактивних імплантаційних матеріалів є те, що для утворення взаємозв'язку з тканинами повинен сформуватися шар біологічно активного гідроксилкарбонату апатиту [4, 9], формування якого, подібного до кісткового, відбувається завдяки виходу іонів кальцію та фосфату з поверхні біоматеріалу [4]. Шар апатиту являє собою місток, який з'єднує іоносполучену біокераміку з органічносполученою кісткою. Деяка біоактивна кераміка інтегрується з м'якими тканинами так само добре, як і з кісткою [2, 10].

Головним представником родини CPC є гідроксилапатит $Ca_{10}(PO_4)6(OH)_2$, що входить у мінеральну складову кістки. Обпалений у вигляді кераміки, він носить назву гідроксилапатиту (hydroxylapatite). Головне показання для його застосування — можливість створення прямого зв'язку з живою кісткою [11, 12]. У разі високої кристалічності гідроксилапатит належить до нерезорбуючої біоактивної кераміки, в іншому разі – до резорбуючої [13, 14].

Зважаючи на невисокі механічні властивості, гідроксилапатит застосовується у вигляді порошку для заповнення кісткових порожнин, покриттів, порожнистих утворень/матриць та імплантатів, що не несуть значного навантаження, як наповнювач при втраті кісткової тканини або для покриття титанових поверхонь [15, 16].

Присадки до гідроксилапатиту Mg^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Y^{3+}, La^{3+}, In^{3+} та Bi^{3+} покращують біосумісність. Ці іони, ймовірно, заміщують іони Ca_{2+} у кристалічній структурі гідроксилапатиту, формуючи місця для абсорбції протеїнів і подальшої адгезії клітин. Зокрема, значно вищою є адгезія остеобластів на гідроксилапатит з ітрієм (Y) у якості присадки, можливо, завдяки підвищеній пористості. Гідроксилапатит із присадкою тривалентних катіонів повільніше розсмоктується, ніж чистий або з присадкою бівалентних катіонів. Найповільніше розсмоктується гідроксилапатит із вісмутом (Bi) у ролі присадки [10, 14]. Актуальним питанням для щелепно-лицевої хірургії є відновлення хрящової тканини, а саме скронево-нижньощелепного суглоба. Хрящова тканина не здатна повноцінно регенерувати, виникає схильність до повторного ушкодження хряща в цьому місці, що разом із низьким вмістом клітин і ізоляцією від судинної мережі – джерела біологічно активних речовин, обмежує відновлення хряща. Зрілий суглобовий хрящ не може регенерувати спонтанно внаслідок низької мітотичної активності, яка контрастує з високим рівнем мітозів хондроцитів (клітин, що синтезують хрящ) протягом нормального росту хряща. Відповідно до цього хірургічні лікувальні стратегії відновлення хряща спрямовані на отримання впливу та доступу до регенеративних сигнальних молекул і клітин, що знаходяться у підхрящовому кістковому мозку [15, 16]. Ці методики є високотравматичними, потребують свердління чи притискування через суглобовий хрящ у кістковий мозок та завдають ще більших ушкоджень хрящовій тканині без досягнення терапевтичного ефекту. Припускають, що тканинна інженерія, поєднана із застосуванням наноматеріалів, може створити фізіологічні умови для регенерації хряща природним шляхом [17, 18]. Подальші дослідження в галузі розробки нанорозмірних біосумісних матеріалів для щелепно-лицевої хірургії створять умови для відновлення природних втрачених тканин і значно підвищать якість життя пацієнтів.

У 1936 р. були створені Co-Cr-сплави («Віталліум») для остеосинтезу і дентального застосування. З 50-х рр. XX ст. використовують титан і його сплави. До позитивних механічних властивостей металів відносять їх високу механічну стабільність, відносну еластичність, легкість обробки на противагу кераміці, відносну дешевизну виготовлення [19]. Недоліками є відсутність біодеградації (для замінника кістки, у той час як для зубних імплантатів це перевага), корозія, механічний знос, що можуть призвести до виділення токсичних алергенних іонів або викликати реакцію відторгнення на мікроскопічні частинки зносу; небезпека сенсибілізації (індукування алергенів, наприклад, проти нікелю). Серед металів себе добре зарекомендував титан і сплави на його основі. Сам по собі титан не благородний метал, швидко пасивується окисним шаром TiO_2. Реакція тканин на титан, як правило, позитивна. Клітини тканини компактно оточують гладкий імплантат і врастають у пористий. Для покращення біосумісності титан покривають захисною плівкою з фосфатів кальцію. Покриття на основі гідро-

ксилапатиту є ефективними для забезпечення остеоінтеграції металічних імплантатів з кістковими тканинами. При цьому покриття повинно мати розвинуту систему відкритих, взаємопов'язаних пор достатнього розміру (бажано більше 150 мкм) для забезпечення біологічних потоків, необхідних для процесів остеоінтеграції [19]. Імплантати з такими покриттями достатньо швидко інкорпоруються в кісткову тканину. Серед методів нанесення покриттів виділені наступні.

Розпилення в плазмі

Це термічний метод нанесення покриттів. Він широко використовується для отримання захисних плівок відносно великої товщини, у тому числі кальційфосфатних покриттів на медичні імплантати [7]. В основі методу лежить процес введення порошку в розігріту плазму, де відбувається його плавлення з наступним осіданням утворюваних частинок на субстрат. До його переваг слід віднести високу швидкість нанесення, однорідність структури отриманих покриттів, високу пористість, яка сприяє проростанню кісткової тканини в пори імплантату. Однак відомо, що покриття, напилені безпосередньо на основу з титану, можуть втрачати зв'язок з основою, у той час як зв'язок покриття з кістковою тканиною залишається достатньо стійким. Також може відбуватися зміна фазового складу та кристалічності вихідного порошку під час розпилення. В цілому плазмовий метод забезпечує певну біосумісність і біоактивність покриттів, але не завжди забезпечує їх механічну міцність при довготривалому використанні імплантатів [8, 9].

Біоміметичні методи

Зв'язок імплантованого матеріалу з кістковою тканиною відбувається через стадію біоміметичного формування біологічно активного шару карбонатвмісного апатиту на поверхні матеріалу. Біоміметичні апатитові покриття *in vitro* можуть бути сформовані як на металічному, так і на інертному, стійкому до розчинення матеріалі, наприклад, полімерному. При цьому матеріал послідовно опускають в розчин SBF (simulated body fluid), що за своїм складом моделює внутрішньоклітинну рідину організму, та в розчин, пересичений апатитом для кристалізації останнього на матеріалі. Додатково, для утворення центрів кристалізації, до розчину SBF додають мікрогранули біоскла з вмістом кальцію та кремнезему. Кальційфосфатні покриття також можуть бути отримані шляхом прямого опускання субстрату почергово в перенасичені розчини солей кальцію й фосфору. Метод працює при невисоких (20 – 40 °С) температурах, і тому формування апатиту відбувається в умовах, наближених до фізіологічних.

Даний метод дозволяє формувати покриття на імплантатах складної геометрії та сприяє необхідному зв'язуванню покриття з кістковою тканиною. Для покращення адгезії кальційфосфатного покриття на титановій поверхні остання підлягає попередній обробці, наприклад, шляхом створення біоактивного шару двоокису титану (TiO_2). Склад кальційфосфатного розчину, його значення pH, температура та інші параметри можуть варіювати для отримання заданого складу та ступеня кристалічності утворюваних покриттів [10, 11]. Перевагами даного методу в порівнянні з попередньо описаним є те, що покриття можуть наноситися на імплантати складної форми та мікропористі поверхні; відсутні небажані ефекти, пов'язані з нагріванням імплантату; біоміметичне покриття демонструє більш високу здатність зв'язуватися з кісткою; система доставки лікарських препаратів може бути здійснена шляхом сумісного осадження покриття та медпрепарату.

Електрофорез

Метод характеризується численними перевагами при отриманні кальційфосфатних покриттів на субстратах складної форми. Так, при електродепозиції здійснюється контроль швидкості нанесення, однорідності плівок і їх товщини. Однак, на відміну від електролітичної депозиції, при якій відбувається депозиція іонів завдяки електрофорезу, матеріал для формування покриттів поступає з суспензії. Це означає, що стехіометричність кальційфосфатних покриттів відповідає стехіометричності вихідного порошку і, таким чином, є контрольованою. Оскільки механічне зв'язування покриттів з поверхнею субстрату не завжди є достатнім, то після електрофоретичного процесу, як правило, слідом іде процес термічної обробки отриманих зразків [12].

Іонне розпилення

Іонне розпилення порівняно з розпиленням в плазмі є більш «м'яким» методом, оскільки температура в системі є більш низькою. Розрізняють два види іонного розпилення: іонним пучком і магнетронне. В першому випадку, використовуючи певну геометрію електронної пушки, фіксатора мішені, можна запобігти значних витрат матеріалу, що розпилюється. Також можливе отримання компо-

зитних покриттів із матеріалів, які за звичайних умов не змішуються. Ще однією перевагою даної технології є можливість попередньої обробки («очистки») поверхні субстрату перед нанесенням покриття. Магнетронне розпилення відбувається за відсутності електронної пушки. Мішень поміщається в сильне магнітне поле та відіграє роль катода в сильному (приблизно 1 кВ) електричному полі з постійним струмом (у випадку, якщо матеріал, що розпилюється, проводить струм) або з перемінним струмом (у випадку діелектрика). Електромагнітне поле індукує формування плазми в газовій камері. Іони прискорюються до катода та розпилюють його у вигляді частинок, що в подальшому осідають на субстраті. Технологія дає можливість отримання композитних покриттів шляхом хімічних реакцій розпилених частинок з реактивним газом. Наприклад, покриття з алюміній оксиду можуть бути отримані розпиленням катода із алюмінію в газовому середовищі кисню. Наступна модифікація отриманих покриттів можлива з використанням іонного бомбардування для надання їм більшої гомогенності [13].

Інші методи

Метод термодепозиції з системою охолодження – ще один метод отримання гідроксилапатиту покриттів на титанових субстратах – був запропонований Куродою [17]. Це так званий термодепозиційний (thermal deposition method) спосіб, у якому покриття із гідроксилапатиту утворюється із водного розчину солей кальцію та фосфору завдяки пропусканню електричного струму до 50 А через титанову пластинку і нагріву останньої до температури 140 °С. Цей метод був суттєво удосконалений в напрямку отримання покриттів із гідроксилапатиту при фізіологічних температурах [18]. В основі експериментального пристрою лежить конструкція, запропонована Куродою, яка була доповнена системою водяного охолодження для утримання стабільного градієнта температури між субстратом і водним робочим розчином.

Щільні покриття з гідроксилапатиту з товщиною від 0,2 до 1,2 мкм можуть бути отримані за допомогою методу лазерної депозиції, в якому мішень розташовується на відстані декількох сантиметрів від субстрату [14]. Метод імпульсної лазерної абляції дозволяє отримати гомогенні за складом і структурою плівки з високим ступенем адгезії до підложки. В залежності від параметрів проведення процесу можна змінювати шорохуватість поверхні покриття. Лазерні покриття можуть бути використані в якості проміжних шарів між субстратом і покриттям, напиленим в плазмі.

Додаткові можливості відкриваються для отримання покриттів з гідроксилапатиту при модифікації або комбінації наведених технологій. Наприклад, ступінчасті покриття (graded) були отримані розпиленням в плазмі зі зменшеною концентрацією титану в напрямку від субстрату до поверхні покриття [9]. Також іонно-пучкове розпилення може бути комбінованим з іонною імплантацією в процесі депозиції для поступової зміни стехіометричного складу покриття [13]. Ще одна можливість пов'язана з вбудовую міжфазного шару (оксиду цирконію або оксиду алюмінію) між імплантатом і покриттям з гідроксилапатиту з метою запобігання проникнення в оточуючу тканину металічних іонів, які негативно впливають на ріст нової тканини на початку процесу остеоінтеграції. Відомі в медичній практиці також полімерні покриття, наприклад, синтезовані в Інституті високомолекулярних сполук НАН України. Після розчинення в диметилформаміді матеріал наносять на сталеві імплантати. Склад полімерів захищений патентами України [15, 16].

Кісткова тканина є динамічною системою, в якій безперервно протікають процеси ремоделювання, що включають в себе резорбцію мінеральної складової і остеогенез в результаті активності остеобластів. З синтетичними матеріалами із фосфатів кальцію в організмі відбуваються зміни, подібні процесам ремоделювання кісткової тканини, а саме при імплантуванні біологічно активні матеріали (фосфати кальцію) проявляють специфічні взаємодії в інтерфейсі «імплантат-нативна тканина», які полягають в протіканні процесів розчинення біоматеріалу, утворення нової мінеральної фази, іонного обміну. Ці процеси супроводжуються адсорбцією біомолекул (протеїнів), які беруть участь в мінералізації та сполученні матеріалу з кістковою тканиною [20]. Наведені обставини обумовили появу численних методів отримання кальційфосфатних покриттів на субстратах, короткий огляд яких наведено нижче.

Детальні дослідження процесу формування нової кісткової тканини показали, що кристалізація апатиту відбувається через стадії осадження проміжних фаз (прекурсорів), що мають співвідношення Ca/P менше 1,67, характерного для стехіометричного гідроксил-

апатиту. З досвіду клінічної стоматології відомо, що заповнення дефектів щільним стехіометричним гідроксилапатитом ніколи не дозволяє добитися повного лікування дефекту. Було виявлено, що підвищення розчинності імплантованої кераміки сприяє прискоренню процесу мінералізації. Підвищеною біологічною активністю відзначаються імплантати та покриття з двох і більше фаз, які мають розчинність, що корелює з такою для кісткової тканини [19]. У якості матеріалу, який здатен модифікувати поверхню з метою покращення прикріплення остеобластів – клітин, що виробляють кісткову тканину, застосовують хітозан. Хітозану притаманні волокно та плівкоутворюючі властивості, здатність утворювати структури з прогнозованими об'ємом пор і швидкістю розпаду. То ж у складі композиту хітозан-фосфати кальцію, подібно до нативної кісткової тканини, фосфати кальцію будуть надавати біоматеріалу твердість і жорсткість, а біополімер (хітозан) як колаген типу 1 буде надавати еластичності, підвищувати стійкість до утворення тріщин. Застосування хітозану в комбінації з гідроксилапатитом може бути перспективним для збільшення ступеня біосумісності і покращення остеоінтеграції. Дані літератури [21, 22] свідчать про те, що титанові поверхні, покриті хітозаном, демонструють збільшення адгезії остеобластів і проліферації. Wang et al. використовував хітозан для покращення біосумісності отриманих шляхом електролізу апатитних покриттів на титанових сплавах [22]. Також відомо, що продукти розпаду хітозану N-ацетилглюкозамін і глюкозамін не токсичні та можуть бути включені в метаболізм глюкозаміногліканів і глікопротеїнів [23].

Хітозан – це природний поліаміносахарид, він є похідним хітину – найбільш поширеного в природі полісахариду після целюлози. За хімічною структурою хітозан є співполімером D-глюкозаміну й N-ацетил-D-глюкозаміну. Хімічними методами отримують хітозани з різним ступенем деацетилювання, показником якого є відсотковий вміст D-глюкозаміну в молекулі хітозану [24]. Вільні аміногрупи визначають хелато- і комплексоутворюючі властивості хітозану. Це пояснює здатність хітозану зв'язувати та міцно утримувати іони металів шляхом різноманітних хімічних та електростатичних взаємодій. Велика кількість водневих зв'язків, які може утворювати хітозан, визначає його здатність зв'язувати водорозчинні речовини. Завдяки біосумісності з тканинами людини, здатності біодеградувати та посилювати регенеративні процеси при загоюванні ран, матеріали з вмістом хітозану є особливо цікавими для медицини [24–27].

Одними з перших властивостей, що були помічені у хітозані, були його протибактеріальна й протигрибкова активність. Y. Uchida і російські автори А.І. Гамзазаде, С.М. Насибов та ін. відмічають, що хітозан є інгібітором росту бактеріальних мікроорганізмів, що обумовлено зв'язуванням молекул полікатіона з клітинною стінкою мікроорганізмів, а також впливом хітозану на механізм репродукції мікробних тіл [28, 29]. Протибактеріальний ефект хітозанів більшою мірою пов'язаний зі ступенем зарядженості первинних аміногруп, ніж з загальним їх вмістом в полімері. Введення по аміногрупах замісників з аніонними групами призводить практично до повної втрати антимікробної активності, що підтверджує вирішальну роль позитивного заряду в пригніченні росту умовно-патогенних мікроорганізмів [30, 31].

Біоцидній активності хітозану присвячена велика кількість експериментальних робіт [32, 33]. Допускають, що протибактеріальні властивості хітозану пов'язані, в першу чергу, з впливом на клітинну стінку мікроорганізму. Так, у випадку грамнегативних бактерій першою мішенню дії хітозанового полікатіона є ліпополісахарид, що входить до складу зовнішньої мембрани та заряджений негативно. В той же час мутантний штам *Salmonella typhimurium*, у зовнішній мембрані якого присутній позитивний заряд, проявляє підвищену стійкість до дії хітозану, що підтверджує роль заряду ліпополісахариду в протибактеріальній активності полімеру [34]. Ліпополісахарид виконує важливу структурну роль і надає поверхні мікробної клітини гідрофільності, утруднюючи проникнення гідрофобних молекул з протибактеріальними властивостями. Крім того, стабільність мембрани клітини забезпечується двовалентними катіонами металів, що знаходяться в комплексі з ліпополісахаридами. Хітозан, налічуючи у своїй структурі численні первинні аміногрупи, утворює хелатні комплекси з іонами металів, що призводить до дестабілізації зовнішніх структур грамнегативних бактерій. Це, у свою чергу, призводить до більшої вразливості бактерії до протимікробних засобів, які не здатні проникати через неушкоджену мембрану [34, 35]. Що стосується грампозитивних

бактерій, допускають, що об'єктом дії хітозану можуть бути тейхоєві кислоти [36], негативний заряд яким надають численні залишки фосфорної кислоти. Тейхоєві кислоти знаходяться в комплексі з двовалентними іонами металів, будучи їх важливим резервуаром і регулятором іонного обміну. Тому зв'язування хітозаном катіонів металів здатне порушити іонний баланс клітини. Ще одним об'єктом дії хітозану є цитоплазматична мембрана. Під дією хітозану порушується проникність плазмалеми, що призводить до падіння мембранного потенціалу, виходу з клітини цитоплазматичних речовин. Викликані дією хітозану конформаційні зміни мембранних білків, що беруть участь у переносі електронів у процесі аеробного дихання, можуть негативно вплинути на роботу електронотранспортного ланцюга [36, 37]. Існує також зв'язок між протибактеріальною активністю хітозану й гідрофільністю клітинної стінки бактерії. Y.C. Chung et al. довели, що гідрофільність грамнегативних бактерій значно вища, ніж грампозитивних. Незважаючи на те, що значення гідрофільності грамнегативних бактерій були близькими, щільність негативного заряду на їх поверхні значно різнилась. Більш негативно заряджена поверхня клітини демонструвала сильнішу взаємодію з хітозаном. Коефіцієнт кореляції між кількістю адсорбованого хітозану та його інгібуючою ефективністю складає 0,988 [38].

Протибактеріальна дія хітозану та його похідних, на думку багатьох дослідників, пояснюється наступними чинниками:

• приєднанням катіона хітозану до сіалової кислоти у складі фосфоліпідів і, як наслідок, затриманням руху мікробіологічної речовини;

• проникненням олігомерів хітозану в клітини мікроорганізмів і перешкоджанням росту клітин через порушення трансформації ДНК в РНК [39].

Важливими факторами впливу на протимікробну активність хітозану вважаються молекулярна маса та концентрація хітозану, а також вид мікроорганізму. Так, ряд авторів свідчать, що молекулярна маса хітоолігосахаридів є критичним фактором для інгібування мікроорганізмів і повинна бути не меншою, ніж 10 кDa [40]. Інші дослідження свідчать, що хітозан має більшу протимікробну активність, ніж олігомери хітозану при концентрації 0,1% [41]. Автори роботи [42] провели оцінку протимікробних властивостей хітозану з різною молекулярною масою (від 50 до 155 кDa) та однаковим ступенем деацетилювання (80%) по відношенню до *E. coli* з різними концентраціями. Результати показали, що всі хітозани мали протимікробну активність, хоча активність низькомолекулярних хітозанів була вищою, ніж високомолекулярних. Авторами [42] була досліджена протибактеріальна активність деацетильованих хітозану та хітоолігосахаридів. При цьому високомолекулярні хітозани показали значну протимікробну активність відносно грампозитивних бактерій, у той час як хітозани з молекулярною масою від 11 до 30 кDa були більш ефективними відносно грамнегативних бактерій. В роботі [43] були досліджені хітозани з молекулярною масою до 300 кDa. Було показано, що вплив на *Staphylococcus aureus* підвищувався зі збільшенням молекулярної маси хітозану, у той час як протимікробний ефект відносно *E. coli* підвищувався зі зменшенням молекулярної маси хітозану. Протибактеріальні і протитоксичні властивості хітозану та його похідних (хітозан низькомолекулярний, хітозан ацильований, хітоолігосахариди, карбоксипропілхітозан), отримані хімічною та ферментативною деградацією вихідного продукту, досліджені Л.А. Іванушко зі співавторами. Показано, що низькомолекулярні ацильований та дезацетильований хітозани краще розчиняються в нейтральних і лужних середовищах та краще всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту, мають вищу протимікробну і протитоксичну активність порівняно з вихідним високомолекулярним хітозаном [44–47].

Таким чином, викладене дозволяє обґрунтувати висновок щодо перспективності комбінованого застосування хітозану з гідроксилапатитом при створенні на їх основі нанокомпозитних покриттів для медичних імплантів. Корисні властивості таких покриттів можуть забезпечити підвищення біосумісності тканини організму людини і матеріалу імплантів, а також сприятимуть зниженню частоти виникнення постімплантаційних гнійно-запальних ускладнень.

Список літератури

1. *Маланчук В.О., Чекман І.С., Рибачук А.В.* Наномедицина та нанобіотехнології. Застосування наноматеріалів у стоматології, хірургічній стоматології, черепно-щелепно-лицевій,

пластичній хірургії та дентальній імплантації // Наук. вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. 2010. № 1. С. 169–179.

2. *Webster T.J., Ejiofor J.U.* Increased, Directed Osteoblast Adhesion at Nanophase Ti and Ti6Al4V Particle Boundaries // Biomaterials. 2011. № 25 (19). P. 4731–4739.

3. *Пшениснов К.П.* Курс пластической хирургии. М.: Медицина, 2010. 288 с.

4. *Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Горчакова Н.О. та ін.* Нанонаука, нанобіотехнології, наномедицина, нанофармакологія // Укр. наук.-мед. молодіжн. журн. 2010. № 3. С. 9–16.

5. *Торяник І.І., Христян Г.Є., Казмірчук В.В.* Ультрамікроскопічне дослідження структури нанокомпозитних покриттів стоматологічних імплантів з протимікробними властивостями // Матер. IV Всеукр. наук. конф. студентів і молодих вчених з фізіології з міжнар. участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення», м. Харків, 16 травня 2017 р. Харків: ХНМУ, 2017. С. 125–126.

6. *Торяник І.І., Христян Г.Є., Казмирчук В.В. та ін.* Ультрамікроскопічне дослідження структури нанокомпозитних покриттів стоматологічних імплантів з протимікробними властивостями. Ibid. С. 125–126.

7. *Суходуб Л.Б., Осолодченко Т.П., Христян Г.Є. та ін.* Вплив протимікробних компонентів біокомпозитних матеріалів на основі гідроксилапатиту на адгезію мікроорганізмів // Запорожский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 112–114.

8. *Чекман І.С., Швець О.В., Нагорна О.О.* Карбонові нанотрубки: методи отримання та перспективи застосування в медицині // Укр. мед. часопис. 2008. № 65 (3). С. 86–91. Режим доступу: www.umj.com.ua/wpcontent/uploads/archive/65/pdf/642_ukr.pdf

9. *Чекман И.С., Маланчук В.А., Гордейчук М.А.* Нанотехнологии и наноматериалы: применение в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. [Електронний ресурс] // Укр. мед. часопис. 2009. № 6 (74). С. 95–97. Режим доступу: www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/74/pdf/1538_rus.pdf

10. *Chen X.M., Li Y.B., Zuo Y. et al.* Properties and in vitro biological evaluation of nano-hydroxylapatite/chitosan membranes for bone guided regeneration // Mater. Sci. Eng. 2009. № 29 (1). P. 29–35.

11. *Brunski J.B., Puleo D.A., Nanci A.* Biomaterials and biomechanics of oral and maxillofacial implants: current status and future developments // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2000. № 15 (1). С. 15–46.

12. *Торяник І.І., Христян Г.Є., Казмирчук В.В., Сорокоумов В.П.* Мікроскопічна реакція слизової та сполучнотканинної складових зубоальвеолярних зон на застосування нанокомпозитних покриттів стоматологічних імплантів // International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine». Lublin, Republic of Poland, 2017. С. 101–104.

13. *Chu C.G., Xue X., Zhu J., Yin Z.* Fabrication and characterization of titanium-matrix composite with 20 vol % hydroxyapatite for use as heavy load-bearing hard tissue replacement // J. Mater. Sci. Mater. Med. 2006. № 17 (3). P. 245–251.

14. *Sukhodub L.B., Khrystian G.E., Sukhodub L.F. et al.* Composite materials based on zinc sulfide and zinc oxide: structural and biocidal properties // Annals of Mechnikov Institute. 2016. № 4. P. 34–39.

15. *Shin S.Y., Park H.N., Kim K.H. et al.* Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration // J. Periodontol. 2005. № 76 (10). P. 1778–1785.

16. *Торяник И.И., Казмирчук В.В., Христян Г.Е.* Изучение влияния противомикробных компонентов биокомпозитных материалов на адгезию микроорганизмов // Сб. матер. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной 25-летию независимости Республики Казахстан. Алматы, 2016. С. 103.

17. *Sabu T., Shanks R., Chandrasekharakurup S.* Design and applications of nanostructured polymer blends and nanocomposite systems. 2015. P. 248.

18. *Heino J., Huhtala M., Kapyla J., Johnson M.S.* Evolution of collagen-based adhesion systems // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009. № 41 (2). P. 341–348.

19. *Суходуб Л.Б., Яновская А.А., Кузнецов В.М. и др.* Инъекционные биополимергидроксиапатитные гидрогели и их характеристика. 2016. Т. 8. № 1. С. 278–283.

20. *Волова Т.Г.* Современные биоматериалы: мировые тренды, место и роль микробных полигидроксиалканоатов. 2014. № 2. Т. 7. С. 103–133.

21. *Курбатова С.А.* Остеокондуктивная биокерамика на основе резорбируемых фосфатов кальция // Матер. Междунар. молодежн. научн. форума ЛОМОНОСОВ-2017. М.: МАКС Пресс Россия, г. Москва, 2017. [Электронный ресурс]. 1186 Мб.

22. *Lee Jue-Yeon, Nam Sung-Heon, Im Su-Yeon* Enhanced bone formation by controlled growth factor delivery from chitosan-based biomaterials // Journal of Controlled Release. 2012. Vol. 78. P. 187–197.

23. *Shehriar Husain, Khalid H. Al-Samadani et al.* Chitosan Biomaterials for Current and Potential Dental Applications // Materials. 2017. № 10. P. 62–82.

24. *Христян Г.Є., Суходуб Л.Б., Щербак О.М. та ін.* Швидкість формування мікроорганізмів до хітозану // Світ медицини та біології. 2014. № 4. С. 203–206.

25. *Лябин М.П., Семенов П.С.* Совершенствование технологии получения хитозана // Биология и биотехнология. 2011. № 2 (2). С. 17–21.

26. *Vida Zargar, Morteza Asghari, Amir Dashti.* A review on chitin and chitosan polymers: structure, chemistry, solubility, derivatives, and applications // ChemBioEng. 2015. № 2 (3). P. 204–226.

27. *Muzzarelli R.A., Biagini G., Bellardini M., Simonelli L.* Osteoconduction exerted by methyl-pyrrolidinone chitosan used in dental surgery // Biomaterials. 2015. V. 14. P. 39–43.

28. *Muzzarelli R.A.*, *Mattioli Belmonte M., Tietz C. et al.* Stimulatory effect on bone formation exerted by a modified chitosan // Biomaterials. 1994. V. 15. P. 1075–1081.

29. *Divya K., Smitha Vijayan, Tijith K. George et al.* Antimicrobial properties of chitosan nanoparticles: Mode of action and factors affecting activity // Fibers and Polymers. 2017. V. 18. P. 221–230.

30. *Суходуб Л.Б., Христян Г.Є., Казмірчук В.В. та ін.* Спосіб отримання модифікованого протимікробним засобом кальційфосфатного покриття. Пат.UA 89955 U. МПК (2014): A61F 2/02, A61L 27/00, A61L 27/54

31. *Герасименко Д.В., Авдиенко Д.В., Банникова Г.Е. и др.* Антибактериальная активность водорастворимых низкомолекулярных хитозанов в отношении различных микроорганизмов // Прикладная биохимия и микробиология. 2014. № 3 (40). С. 301–306.

32. *Аллам Айман Юнес Фахти, Долганова Н.В.* Хитин и хитозан: строение, свойства и применение. 2016. № 10 (10). С. 11–14.

33. *Бузинова А., Шиповская А.Б.* Сорбционные и бактерицидные свойства плёнок хитозана // Изв. Саратовского ун-та. Сер. Химия. Биология. Экология. 2008. Т. 8. Вып. 2.

34. *Lim S.H., Hudson S.M.* Review of chitosan and its derivatives as antimicrobial agent and their uses as textile chemicals // J. Macromol. Sci. 2003. V. 43, № 2. P. 223–269.

35. *Rabea E.I.*, *Badawy M.E., Stevens C.V. et al.* Chitosan as antimicrobial agent: application and mode of action // Biomacromol, 2013. V. 4, № 6. P. 1457–1465.

36. *Kon K.*, *Rai M.* The microbiology of skin, soft tissue, bone and joint infections. 2015. P. 258.

37. *Velazquez J.B.* Antimicrobial Food Packaging. 2014. P. 266.

38. *Куликов С.Н., Тюрин Ю.А., Ильина А.В. и др.* Антибактериальная активность хитозана и его производных // Вестник Казанского технологического ун-та. 2007. № 6. С. 10–15.

39. *Raafat D., Bargen K., Haas A., Sahl H.G.* Insight into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound // Appl. Env. Microbiol. 2015. V. 74, № 12. P. 3764–3773.

40. *Chung Y.C., Su P., Chen C.C. et al.* Relationship between antibacterial activity of chitosan and surface characteristics of cell wall // Acta Pharmacol Sin. 2007. V. 25 (7). P. 932–936.

41. *Christopher J.* Brigham chitin and chitosan: sustainable, medically relevant biomaterials // J. Brigham Christopher. 2017. № 6. P. 41–47.

42. *Jeon Y.J., Kim S.K.* Prodaction of chitooligosacharides using an ultrafiltration membrane reactor and thear antibacterial activity // Carbohydrate Polymers, 2010. V. 41. P. 133–144.

43. *Yildirim-Aksoy M., Beck B.H.* Antimicrobial activity of chitosan and a chitosanoligomer against bacterial pathogens of warmwater fish // Appl Microbiol. 2017. № 122 (6). P. 1570–1578.

44. *Abouzeed A.S.* Production and evaluation of some bioactive compounds extracted from squilla (Oratosquilla massavensis) Shells. 2015. V. 3. P. 38–44.

45. *Zheng L.Y.*, *Zhu J.F.* Study on antimicrobial activity of chitosan with different molecular weights // Carbohydrate Polymers. 2013. V. 54. P. 527–530.

46. *Иванушко Л.А., Соловьева Т.Ф., Запорожец Т.С. и др.* Антибактериальные и антитоксические свойства хитозана и его производных // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 82–85.

47. *Jennings J.A., Bumgardner J.D.* Chitosan based biomaterials // Fundamentals 1. 2016. V. 1. P. 350.

Г.Е. Христян

НАНОКОМПОЗИТНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИЛАПАТИТА И ХИТОЗАНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТОВ

Проанализированы и обобщены научные достижения в сфере разработки нанокомпозитных покрытий для медицинских имплантов. Освещены возможности различных технологий нанесения таких покрытий на импланты: распыление в плазме, биомиметический метод, электрофорез, ионное распыление, термодепозиции с системой охлаждения. Показана перспективность применения гидроксилапатита в сочетании с хитозаном для создания новых нанокомпозитных покрытий с повышенной биосовместимостью и противомикробной активностью. Гидроксилапатит обеспечивает непосредственную надежную связь с живой костью без нежелательных биохимических реакций. Хитозан обусловливает необходимую эластичность и механическую стойкость к образованию трещин, а также обладает биоцидным действием.

Ключевые слова: *медицинские импланты, нанокомпозитные покрытия, гидроксилапатит, хитозан.*

G.Ye. Khristian

NANOCOMPOSITE COATINGS BASED ON HYDROXYLAPATITIS AND CHITOSAN FOR MEDICAL IMPLANTS

The scientific achievements in the field of nanocomposite coatings development for medical implants have been analyzed and summarized. The possibilities of different technologies for applying such coatings to implants are described: plasma spraying, biomimetic method, electrophoresis, ion sputtering, thermal deposition with a cooling system. The prospect of using hydroxylapatites in combination with chitosan for the creation of new nanocomposite coatings with increased biocompatibility and antimicrobial activity is shown. Hydroxylapatite provides a direct, reliable connection with the live bone without unwanted biochemical reactions. Chitosan causes the required elasticity and mechanical resistance to crack formation, and also has biocidal action.

Keywords: *medical implants, nanocomposite coatings, hydroxylapatite, chitosan.*

Надійшла до редакції 01.09.17

ТЕРАПІЯ

УДК 616.24-002.5-078:57.088.7

О.О. Говардовська*, О.С. Шевченко*, М.Ф. Новохатська**

**** Харківський національний медичний університет***

***** Обласний протитуберкульозний диспансер № 1, м. Харків***

МОЖЛИВІСТЬ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ НЕБЕЗПЕКИ ВОГНИЩА ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ ГЕНОТИПОВИМ МЕТОДОМ

Проведено порівняння 142 позитивних результатів посіву на щільних середовищах Левенштейна–Йєнсена і молекулярно-генетичні дослідження XpertMBT/RIF. Матеріалом для досліджень було мокротиння, зібране для діагностики нового випадку туберкульозу. В 1-шу групу увійшло 52 результати зі скудним, у 2-гу групу – 40 результатів з помірним та в 3-тю групу – 50 результатів з масивним бактеріовиділенням. Оцінювання позитивного тесту МГ за кількістю копій ДНК було наступним: дуже мало, мало, середня кількість, велика кількість. Xpert MBT / RIF: у 1-й групі 26,9% – негативні результати; 23,1% – дуже мало; 38,5% – мало; 7,7% – середня кількість; 3,8% – велика кількість; у 2-й групі 2,5% – негативні результати; 5,0% – дуже мало; 35,0% – мало; 47,5% – середня кількість; 10,0% – велика кількість; у 3-й групі дуже мало і мало мали по 2,0% результатів; 34,0% – середня кількість; 62,0% – велика кількість. Посів на середовища Левенштейна–Йєнсена є більш специфічним і дає можливість додатково виявити більше 10% пацієнтів. Результати кореляційного аналізу дозволяють рекомендувати використання даних генотипового дослідження Xpert MBT/RIF із визначенням кількісної характеристики для прогнозування рівня бактеріовиділення, ранньої оцінки ступеня небезпеки вогнища туберкульозної інфекції, планування заходів епідемічного нагляду та інфекційного контролю.

Ключові слова: *туберкульоз, молекулярно-генетичне дослідження, бактеріовиділення, інфекційний контроль.*

Вступ

Туберкульоз залишається актуальною медико-соціальною проблемою як України, так і багатьох інших країн, що розвиваються. Незважаючи на поступові покращення, епідеміологічні показники нашої країни майже в 10 разів гірші за показники розвинених країн [1]. За даними ВООЗ, наша країна відноситься до країн з високою поширеністю туберкульозу, а у 2014 р. вперше увійшла до п'ятірки країн світу з найвищим тягарем мультирезистентного туберкульозу [2]. Така ситуація вказує на необхідність оптимізації роботи з виявлення, діагностики, лікування та профілактики туберкульозу.

Локалізація та активність туберкульозного процесу, масивність бактеріовиділення мікобактерій туберкульозу, їх резистентність до протитуберкульозних препаратів є основними критеріями, що визначають небезпеку хворого. Окрім того, беруться до уваги сімейно-побутові умови пацієнта, його соціальний статус та поведінка, загальна санітарна грамотність [3]. Основним епідеміологічним фактором, що впливає на розвиток захворювання, особливо у дітей раннього віку, залишається контакт з хворим у сім'ї [4, 5]. Ступінь небезпеки вогнища туберкульозної інфекції, тобто місця проживання хворого, впливає на санітарні заходи у житлі пацієнта та на заходи інфекційного контролю в протитуберкульозному чи іншому лікувально-профілактичному закладі, де знаходився хворий. Оптимальною профілактикою «суперін-

© О.О. Говардовська, О.С. Шевченко, М.Ф. Новохатська, 2017

фекції» у стаціонарі є дотримання інфекційного контролю: хворі з різними формами туберкульозу та різними профілями резистентності мікобактерій туберкульозу повинні госпіталізуватися у різні відділення із боксованими палатами. У палатах повинні знаходитись хворі з однаковим профілем резистентності мікобактерій туберкульозу (і відповідно отримувати однакову схему хіміотерапії) та ще й приблизно з однаковим терміном від початку лікування [4].

Згідно Наказу МОЗ України від 21.05.07 р. № 250 бактеріовиділення оцінюють за результатами культурального дослідження на щільні середовища Левенштейна–Йєнсена, що вже багато десятиліть залишається «золотим стандартом» діагностики туберкульозу. Посів є високочутливим і специфічним методом, що дає позитивний результат при наявності від 20 до 100 мікробних життєздатних клітин в 1 мл матеріалу. Основним недоліком даного методу є довготривалий період росту культури (2–3 місяці), а отже, очікування результатів є тривалим.

Молекулярно-генетичні (МГ) дослідження – найсучасніші методи, що використовуються у фтизіатрії. В Україні найбільш широко застосовується Xpert Mycobacterium tuberculosis (MBT)/RIF, що оснований на полімеразній ланцюговій реакції та має аналітичну чутливість 5 геномних копій очищеної ДНК в 1 мл мокротиння. Згідно з результатами досліджень, частка хворих з позитивною культурою, що виявлена за допомогою однократного прямого тесту Xpert MBT/RIF, склала 92,2%. Специфічність і чутливість Xpert MBT/RIF тесту коливається в залежності від результатів мікроскопії та культурального дослідження від 72 до 98%. Xpert MBT/RIF також визначає резистентність до одного з основних протитуберкульозних препаратів – рифампіцину. Основною перевагою тесту є швидкість отримання результатів – 2 год [7]. У літературі не знайдено джерел, які б описували можливість використання Xpert MBT/RIF для прогнозування масивності бактеріовиділення або оцінки ступеня небезпеки хворого та його місця проживання.

Мета роботи – порівняння результатів культурального дослідження мокротиння на щільних середовищах Левенштейна–Йєнсена та тесту Xpert MBT/RIF, оцінка ступеня небезпеки вогнища туберкульозної інфекції.

Матеріал і методи

Проведено порівняльний аналіз 142 позитивних результатів культурального дослідження на щільних середовищах Левенштейна–Йєнсена та молекулярно-генетичного тесту Xpert MBT/RIF. Матеріалом для дослідження служило мокротиння, зібране для діагностики нового випадку туберкульозу, оцінювалися результати однієї першої порції. Дослідження проводилося на базі бактеріологічної лабораторії Обласного протитуберкульозного диспансеру № 1 (м. Харків). Стандартне оцінювання було наступним:

Результат	Число колоній
одиничні колонії	1–19
1+	20–100
2+	100–200
3+	200–500
4+	>500 (суцільний газонний ріст)

Згідно Наказу МОЗ України від 21.05.07 р. № 2 бактеріовиділення оцінюють: одиничні колонії – скудне; від 20 до 100 колоній (1+) – помірне; від 100 та більше (2+, 3+, 4+) – масивне. Така оцінка важлива для вогнищ туберкульозної інфекції. Так, місце проживання пацієнтів з масивним і помірним бактеріовиділенням належить до найбільш небезпечних вогнищ (I категорія), зі скудним – до менш небезпечних (II категорія). Оцінювання позитивного молекулярно-генетичного дослідження за кількістю копій ДНК: дуже мало, мало, середня кількість, велика кількість. Результати були розділені на групи згідно оцінки масивності виділення мікобактерій туберкульозу з мокротинням. Так, в 1-шу групу увійшли 52 результати зі скудним, у 2-гу групу – 40 з помірним, у 3-тю групу – 50 результатів з масивним бактеріовиділенням. Кореляційний аналіз (за Спірменом і Кендаллом) проведено в статистичній програмі SPPS.

Результати

У 1-й групі, в якій за результатом культурального дослідження визначалися одиничні колонії мікобактерій туберкульозу, 26,9% мали негативний результат за методом Xpert MBT/RIF, що підтверджує високу специфічність посіву. Дуже мала кількість генетичного матеріалу була визначена у 23,1% результатів, мала –у 38,5%. Лише 7,7% мали середню кількість ДНК мікобактерій туберкульозу та 3,8% – велику. У 2-й групі, у якій методом посіву визначалося від 20 до 100 колоній мікобактерій туберкульозу, був 1 негативний результат, що склало 2,5%. Результат дуже мала кількість мали 5,0% результатів, мала кількість – 35,0%, середня кількість – 47,5%, велика кількість – 10,0%. У 3-й групі,

де визначалося масивне бактеріовиділення методом культурального дослідження, не відмічено жодного негативного результату, дуже мала і мала кількість генетичного матеріалу мали по 2,0% результатів, середня кількість – 34,0%, велика кількість – 62,0% (таблиця).

Висновки

1. При порівнянні методів посіву на щільні середовища та молекулярно-генетичного дослідження Xpert MBT/RIF виявлено, що посів є більш специфічним і дає можливість додатково виявити більш ніж 10% пацієнтів.

Результати Xpert MBT/RIF

Група	n	Негативний результат	Дуже мала кількість	Мала кількість	Середня кількість	Велика кількість
1-ша	52	14 (26,9)	12 (23,1)	20 (38,5)	4 (7,7)	2 (3,8)
2-га	40	1 (2,5)	2 (5,0)	14 (35,0)	19 (47,5)	4 (10,0)
3-тя	50	0 (0)	1 (2,0)	1 (2,0)	17 (34,0)	31 (62,0)

Таким чином, у 1-й групі найбільшу частку зайняли результати дуже мала та мала кількість – 61,6% разом; у 2-й групі – мала і середня кількість – 82,5% разом, у 3-й групі – середня та велика кількість – 96,0% разом. Негативні результати Xpert MBT/RIF встановлено у 15 випадках – 10,5% від загальної кількості позитивних культуральних досліджень.

Кореляційний аналіз показав тісний взаємозв'язок між вказаними результатами, оскільки кореляція за Спірменом становить 0,75, за Кендаллом – 0,66, рівень достовірності $p<0,01$.

Обговорення результатів

Отримані результати вказують на взаємозв'язок між інтенсивністю росту мікобактерій туберкульозу на щільних середовищах, масивністю бактеріовиділення мікобактерій туберкульозу та кількістю ДНК мікобактерій туберкульозу в мокротинні хворого на туберкульоз легень. Неповна відповідність результатів культурального та молекулярно-генетичного досліджень може бути пов'язана з тим, що методика Xpert MBT/RIF є повністю автоматизованою, а достовірність результатів посіву на щільних середовищах залежить від якості реактивів, умов приготування середовища та інших чинників.

2. Кількісна характеристика позитивних результатів Xpert MBT/RIF корелює з результатами культурального дослідження, а отже, її інтерпретація на момент діагностики випадку туберкульозу може вплинути на організацію інфекційного контролю та роботи у вогнищі туберкульозної інфекції, особливо у пацієнтів з негативною бактеріоскопією мокротиння на кислотостійкі палички.

3. Результати кореляційного аналізу дозволяють рекомендувати використання даних генотипового дослідження Xpert MBT/RIF з указанням кількісної характеристики для прогнозування рівня бактеріовиділення, ранньої оцінки ступеня небезпеки вогнища туберкульозної інфекції, планування заходів епідемічного нагляду та інфекційного контролю у лікувальних закладах.

Перспективність дослідження

Дослідження необхідно продовжити на більшій когорті пацієнтів, враховуючи інші фактори, наприклад, гендерні характеристики, форми туберкульозу, його активність, тип випадку, профілі резистентності до протитуберкульозних препаратів та ін. На основі таких даних можна сформувати критерії ранньої оцінки ступеня небезпеки вогнища туберкульозної інфекції.

Список літератури

1. *Петренко В.І., Процюк Р.Г.* Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2015. № 2 (21). С. 16–29.

2. WHO Global Tuberculosis Report 2015//World Health Organization, Geneva (2015).

3. Наказ МОЗ України від 21.05.07 р. № 250 «Про затвердження методичних рекомендацій «Організація, проведення епідеміологічного нагляду та дезінфекційних заходів у протитуберкульозних закладах і вогнищах туберкульозу».

4. *Аксютина Л.П.* Влияние источников инфекции из эпидемических очагов на заболеваемость туберкулезом у детей. Сибирское медицинское обозрение, 2011. https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie istochnikov infektsii iz epidemicheskih ochagovna zabolevaemost tuberkulezom u detey.

5. *Grzybowski S., Barnett G.D., Styblo K.* Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis // Bulletin International Union Against Tuberculosis. 1975. V. 50. P. 90–106.

6. *Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін.* Амбулаторне лікування хворих на туберкульоз: «за» та «проти» // Український. пульмонол. журнал. 2017. № 2. С. 5–10.

7. WHO «Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational "how-to": practical considerations», World Health Organization, Geneva (2014).

References

1. Petrenko V.I., Protsyuk R.H. (2015). Problema tuberkul'ozu v Ukrayini. Tuberkul'oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2 (21), 16–29 [in Ukrainian].

2. WHO Global Tuberculosis Report 2015//World Health Organization, Geneva (2015).

3. Nakaz MOZ Ukrayiny № 250 vid 21.05.07 r. «Pro zatverdzhennya metodychnykh rekomendatsiy «Orhanizatsiya, provedennya epidemiolohichnoho nahlyadu ta dezinfektsiynykh zakhodiv u protytuberkul'oznykh zakladakh i vohnyshchakh tuberkul'ozu».

4. Aksyutyna L.P. (2011). Vlyyanye ystochnykov ynfektsyy yz epydemycheskykh ochahov na zabolevaemost' tuberkulezom u detey. Sybyrskoe medytsynskoe obozrenye, 2011 https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie istochnikov infektsii iz epidemicheskih ochagov na zabolevaemost tuberkulezom u detey [in Russian].

5. Grzybowski S., Barnett G.D., Styblo K. (1975). Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. Bulletin of the International Union Against Tuberculosis. 50, 90–106.

6. Feshchenko Yu.I., Lytvynenko N.A., Pohrebna M.V. ta in. (2017) Ambulatorne likuvannya khvorykh na tuberkul'oz «za» ta «proty» // Ukrayins'ky pul'monolohichnyy zhurnal. 2, 5–10 [in Ukrainian].

7. WHO «Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations», World Health Organization, Geneva (2014).

О.А. Говардовская, О.С. Шевченко, М.Ф. Новохатская

ВОЗМОЖНОСТЬ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ОПАСНОСТИ ОЧАГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕНОТИПИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Проведены сравнение 142 положительных результатов посева на плотных средах Левенштейна–Йенсена и молекулярно-генетические исследования Xpert MBT/RIF. Материалом для исследований служила мокрота, собранная для диагностики нового случая туберкулеза. В 1-ю группу вошло 52 результата со скудным, во 2-ю – 40 результатов с умеренным и в 3-ю группу – 50 результатов с массивным бактериовыделением. Оценивание положительного теста МГ по количеству копий ДНК: очень мало, мало, среднее количество, большое количество. Xpert MBT/RIF: в 1-й группе 26,9% – отрицательные результаты; 23,1% – очень мало; 38,5% – мало; 7,7% – среднее количество; 3,8% – большое; во 2-й группе 2,5% – отрицательные результаты; 5,0% – очень мало; 35,0% – мало; 47,5% – среднее количество; 10,0% – большое количество; в 3-й группе очень мало и мало имели по 2,0% результатов; 34,0% – среднее количество; 62,0% – большое количество. Посев на среды Левенштейна–Йенсена является более специфичным и дает возможность дополнительно выявить более 10% пациентов, результаты корреляционного анализа позволяют рекомендовать использование данных генотипического исследования Xpert MBT/RIF с указанием количественной характеристики для прогнозирования уровня бактериовыделения, ранней оценки степени опасности очага туберкулёзной инфекции, планирования мероприятий эпидемического надзора и инфекционного контроля.

Ключевые слова: *туберкулез, молекулярно-генетическое исследование, бактериовыделение, инфекционный контроль.*

O.O. Hovardovska, O.S. Schevchenko, M.F. Novohatska

ABILITY OF GENOTYPICAL METHOD TO MAKE ASSESSMENT OF TUBERCULOSIS INFECTION HOTBED

A comparison of 142 positive results of culture test on L-Y media and Xpert MBT / RIF test was performed. The material for research was sputum collected for the diagnosis of a new TB case. In group 1 there were 52 results with scanty, in group 2 – 40 results with moderate, in group 3 – 50 results with massive bacterial excrection. Evaluation of the positive Xpert MBT / RIF test make according to the number of copies of DNA: very small, small, medium quantity, great quantity. Correlation analysis was

performed in the statistical program SPPS. Xpert MBT / RIF: in group 1 26.9% – negative results, 23.1% – very small, 38.5% – small, 7.7%, – medium, 3.8% – great quantity; in the 2nd group 2.5% – negative results, 5.0% – very small, 35.0% – small, 47.5% – the medium quantity, 10.0% – a great quantity; in group 3 very small and small had 2.0% of the results, 34.0% – the medium quantity, 62.0% – a great quantity. Culture test on the L-Y media is more specific and allows to detect additionally more than 10% of patients, the result of correlation analysis gives an opportunity to recommend the use of the data of genotyping test Xpert MBT / RIF with indication of quantitative characteristics for prediction of level of bacterial excrection, early assessment of the danger of the hotbed of tuberculosis infection for planning of epidemiological surveillance and infection control.

Keywords: *tuberculosis, Xpert MBT/RIF, infection control, bacterial excrection.*

Надійшла до редакції 14.09.17

УДК 616.24-002.5-006.327-07-085.015.8

І.А. Овчаренко, О.С. Шевченко

Харківський національний медичний університет

ДИНАМІКА РІВНІВ ТКАНИННИХ ФАКТОРІВ ФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ З РІЗНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Було обстежено 126 хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів, що були розділені на дві групи в залежності від чутливості збудника до протитуберкульозних препаратів: група мультирезистентного туберкульозу (група МРТБ) та група туберкульозу зі збереженою чутливістю збудника (група ВДТБ). У хворих були досліджені рівні оксипроліну загального, вільного та білковозв'язаного та його фракцій, альдостерону, матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) на початку лікування, через 2 та 3 місяці. На початку лікування достовірна різниця в групах була між показниками оксипроліну вільного (був вищим у групі МРТБ) та альдостерону (був вищим у групі ВДТБ). Через 2 місяці лікування достовірно вищим був рівень оксипроліну білковозв'язаного в групі МРТБ, а в групі ВДТБ був вищим рівень ММП-9. Через 3 місяці лікування достовірно вищим був рівень альдостерону в групі МРТБ, а в групі ВДТБ був вищим рівень ТІМП-1. Також у групі ВДТБ у більшої кількості хворих через 2 місяці лікування відмічалася конверсія мокротиння. У групі МРТБ відмічались більш інтенсивні деструктивні зміни та більш затяжний початок репаративних процесів у легеневій тканині.

Ключові слова: *вперше діагностований туберкульоз, мультирезистентний туберкульоз, фіброз, оксипролін, альдостерон, металопротеїназа-9, тканинний інгібітор металопротеїнази-1.*

Вступ

Туберкульоз – інфекційне захворювання, що може вражати майже всі органи та системи. Але найбільш частою локалізацією туберкульозного процесу є легені через те, що головним шляхом передачі збудника – мікобактерій туберкульозу (МБТ), є аерогенний шлях передачі. Так, за даними звіту ТБ-8 за 2015 рік, у Харківській області більше 90% хворих на активний туберкульоз мали легеневу локалізацію та близько 50% з них – деструкцію легеневої тканини. Саме деструкція легенів головним чином впливає на тяжкість перебігу туберкульозного процесу та якість життя таких пацієнтів у подальшому. Недостатній регрес та загоєння каверн, формування товстостінних порожнин сприяють збереженню збудника у недосяжності від дії протитуберкульозних препаратів і тим самим формують джерело рецидиву, викликають розповсюдження інфекції або стійкість МБТ до специфічного лікування [1].

Руйнування легеневої тканини безпосередньо пов'язане з руйнуванням сполучної тканини легенів, головним компонентом якої є колагенові волокна. Цей процес регулюється за допомогою ферментів металопротеїназ, що руйнують молекули колагену з утворенням продуктів його розпаду, зокрема оксипроліну та його фракцій. Дослідження рівнів цього показника є маркером активності руйнівних і репаративних процесів, що відбуваються в організмі [2].

Металопротеїнази являють собою металозалежні ендопептидази, до яких належать колагенази, желатинази, стромелезини та ін. ММП-9 належить до класу желатиназ. Її активність регулюється специфічним інгібітором – тканинним інгібітором металопротеїназ-1 (ТІМП-1). Продуцентами ММП-9 і ТІМП-1 є різні імунокомпетентні клітини, зокрема макрофаги, епітеліоїдні клітини, гігантські клітини та ін., що набувають властивостей до продукції ендопептидаз внаслідок

© І.А. Овчаренко, О.С. Шевченко, 2017

їх активації різноманітними факторами системного запалення (IL-1β, IL-4, IL-10, IL-12, TNF-α, IFN-γ та ін.) [3]. Високі рівні ММП-9 та зниження рівня їх інгібітора (ТІМП-1) обумовлюють тяжкість перебігу туберкульозного процесу. Ці речовини є маркерами процесу фіброзоутворення в легеневій тканині [4–7]. Крім того, цікавою є можливість вивчення впливу гормонів кори надниркових залоз, що відіграють важливу роль у процесах регуляції гомеостазу за умов стресу, а саме альдостерону [8]. Існують лише поодинокі дослідження, що вказують на його роль у перебігу туберкульозного процесу як прозапального агента, тому дослідження його рівнів у хворих на туберкульоз є актуальним.

Метою дослідження було вивчення показників тканинних факторів фіброзу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів з різною чутливістю збудника туберкульозу до дії протитуберкульозних препаратів на різних етапах лікування.

Матеріал і методи

Було обстежено 126 хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів, що знаходились на лікуванні у Харківському протитуберкульозному диспансері № 1 та отримували лікування згідно з наказом МОЗ України від 14.09.14 р. № 620 у період з 2014 по 2016 р. [9]. Хворі були розподілені на дві групи. До 1-ї групи увійшли 72 пацієнти, хворі на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легенів, до 2-ї групи – 54 хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легенів із збереженою чутливістю мікобактерій до протитуберкульозних препаратів. Усі хворі були старші за 18 років, мали деструкцію легеневої тканини та не виділяли бактерій, а також не мали тяжкої супутньої патології, що могла б вплинути на результати лікування. Розподіл хворих за статтю та віком наведено в табл. 1.

У хворих були проведені бактеріологічні дослідження (мікроскопічне дослідження мокротиння, культуральне дослідження мокротиння на середовищі Левенштейна–Йєнсена та на рідких середовищах в автоматизованій діагностичній системі BACTEC MGIT 960). Крім того, були досліджені біохімічні показники, такі як оксипролін загальний, оксипролін вільний та білковозв'язаний у сироватці крові; рівень альдостерону, ММП-9 та ТІМП-1 досліджували в плазмі крові. Кров забирали на початку лікування, через 2 та 3 місяці від початку лікування. Концентрації оксипроліну та його фракцій розраховували за методикою П.Н. Шараєва у перерахунку на мг/л [10]. Рівні альдостерону було досліджено методом ІФА за допомогою стандартних тест-систем Direct ELISA Kit…The EiAsyTM Way ALDOSTERON, Diagnostics Biochem Canada Inc. Рівні ММП-9 досліджено методом ІФА за допомогою тест-системи Human MMP-9 Platinum ELISA, affymetrix eBiocsience (Австрія). Рівні ТІМП-1 було досліджено метолом ІФА за допомогою тест-системи Human TIMP-1 Platinum ELISA, affymetrix eBiocsience (Австрія). Отримані результати були статистично оброблені. Для визначення різниці між групами використовували метод непараметричної статистики для незв'язаних вибірок з використанням критеріїв Манна–Уїтні. Статистичну значущість результату якісних ознак оцінювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона та точного методу Фішера. Для кількісних показників використовували медіану (Me) інтерквартильних розмахів (Lower – нижній квартиль, Upper – верхній квартиль) та розмаху вибірки (min – мінімальне та max – максимальне значення). Помилку відсотку Δ розраховували за формулою $\Delta=\sqrt{n1/n(1-n1/n)/n}\cdot 100\%$, де n – об'єм вибірки, n1 – кількість пацієнтів з піддослідною ознакою.

Таблиця 1. Гендерна характеристика хворих

Стать, вік (років)	1-ша група (n=72)		2-га група (n=54)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Чол	43	59,70±5,78	33	61,100±6,634
Жін	29	40,30±5,78	21	38,900±6,634
18–24	18	25,000±5,103	0	0
25–34	16	22,20±4,90	9	16,700±5,072
35–44	20	27,80±5,279	12	22,200±5,658
45–54	15	20,800±4,786	12	22,200±5,658
55–64	3	4,20±2,70	21	38,900±6,634
Середній	35,20		46,40	

Результати та їх обговорення

Всі рівні досліджуваних тканинних факторів фіброзу в динаміці у хворих на туберкульоз легенів наведено в табл. 2.

Було отримано наступні достовірні результати. На початку лікування рівень вільного оксипроліну (рис. 1) у групі МРТБ коливався в діапазоні від 0,45 до 1,95 мг/л з медіаною

Таблиця 2. Динаміка рівнів факторів фіброзу в піддослідних групах

Термін	Критерій	Група хворих на ТБ	Показники					
			$О_з$	$О_{бз}$	$О_в$	альдостерон	ММП-9	ТІМП-1
			мг/л			нг/мл		
Початок лікування	Mean	МР	3,3024	2,3148	0,9729	100,523	359,1417	131,0569
		ВД	3,1865	2,3976	0,788	141,0533	338,6944	120,2511
	Median	МР	3,15	2,11	0,97*	95,5050*	360,61	129,24
		ВД	3,27	2,57	0,73*	113,415*	359,7350	125,1
	Min	МР	1,57	0,97	0,45	39,22	286,16	106,7
		ВД	1,47	0,86	0,48	59,78	168,04	15,15
	Max	МР	6,3	5,26	1,95	262,16	394,1441	154,8885
		ВД	4,62	3,57	1,63	301,78	401,78	158,33
	Lower	МР	2,26	1,52	0,61	55,55	350,2850	121,545
		ВД	2,1000	1,42	0,61	83,2400	291,5400	107,7600
	Upper	МР	3,95	2,98	1,15	116,0400	375,75	143,105
		ВД	4,2000	3,34	0,93	164,1900	389,0100	49,6100
	Stn.dev	МР	1,2785	1,08804	0,42919	53,3342	24,98676	13,63087
		ВД	1,0846	0,9991	0,2860	75,0761	67,5896	34,3514
2 міс	Mean	МР	3,3538	2,5404	0,8133	76,8071	369,7305	152,6185
		ВД	3,0745	2,1955	0,8791	74,8532	382,7573	159,9364
	Median	МР	3,15	2,3850*	0,65	69,06	374,31*	157,5850
		ВД	2,54	1,94	0,67	73,37	388,51*	164,73
	Min	МР	1,96	1,34	0,38	39,29	259,35	94,87
		ВД	1,69	0,72	0,44	39,29	354,35	109,21
	Max	МР	5,25	4,21	1,95	117,33	398,9	175,23
		ІВД	5,25	3,62	1,63	123,56	399,65	173,51
	Lower	МР	2,885	1,855	0,49	60,085	362,3	147,16
		ІВД	1,9600	1,4500	0,6000	55,8247	369,7400	155,2200
	Upper	МР	4,01	3,23	1,04	97,695	388,685	169,84
		ВД	4,0600	3,1500	0,9700	94,8100	393,7700	171,3400
	Stn.dev	МР	0,81841	0,81756	0,42612	22,20023	20,98424	22,09033
		ВД	1,3092	0,9899	0,396	23,8916	14,7343	17,7372
3 міс	Mean	МР	3,4583	2,8233	0,6350	65,3133	371,4409	161,5564
		ВД	3,2857	2,4957	0,79	48,6914	325,24	169,5564
	Median	МР	3,47	2,93	0,625	63,0400*	365,49	159,95*
		ВД	3,72	2,87	0,6	39,22*	378,565	169,17*
	Min	МР	2,82	1,85	0,38	33,32	347,72	154,78
		ВД	2,03	1,24	0,44	33,74	36,27	166,28
	Max	МР	4,01	3,35	0,97	103,12	399,65	171,89
		ВД	3,84	3,26	1,63	86,26	392,52	174,9
	Lower	МР	3,0900	2,525	0,495	57,62	355,1100	157,2200
		ВД	2,6400	1,5200	0,5500	33,8500	375,0000	167,2800
	Upper	МР	3,7800	3,100	0,725	75,7550	387,8900	168,5600
		ВД	3,8100	3,2600	0,9700	64,7000	390,5200	173,0600
	Stn.dev	МР	0,40123	0,41933	0,18083	16,98319	18,24168	5,85359
		ВД	0,6772	0,8045	0,3896	18,6615	133,1511	3,1432

Примітки: 1. $О_з$, $О_{бз}$, $О_в$ – оксипролін загальний, білковозв'язаний та вільний відповідно.
2. * достовірна різниця між групами ($p<0,05$).

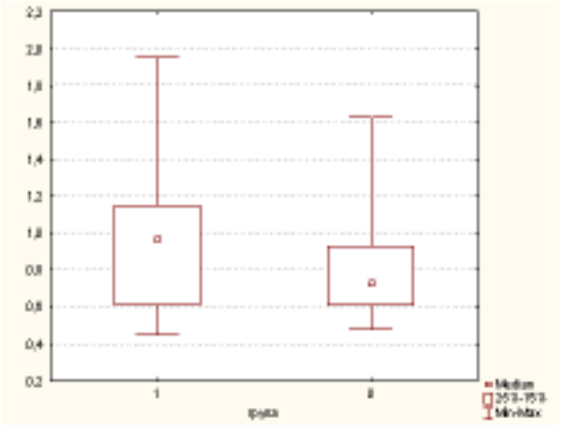


Рис. 1. Рівень оксипроліну вільного на початку лікування

0,97 мг/л та інтерквартильним розмахом 0,61÷1,15 мг/л, а в групі ВДТБ медіана цього показника складала 0,73 мг/л з діапазоном від 0,48 до 1,63 мг/л та інтерквартильним розмахом від 0,61 до 0,93 мг/л. Тобто в групі МРТБ цей показник був вищим у 1,33 рази, у той час як рівень загального та білковозв'язаного оксипроліну був вищим у групі ВДТБ. Показник рівня альдостерону (рис. 2) в групі МРТБ коливався в діапазоні від 39,22 до 262,16 пг/мл з медіаною 95,505 пг/мл та інтерквартильним розмахом 55,55÷116,04 пг/мл. Натомість, у групі ВДТБ медіана цього показника була вищою й складала 113,415 пг/мл з коливанням у діапазоні від 59,78 мл до 301,78 пг/мл та інтерквартильним розмахом 83,24÷164,19 пг/мл. Тобто рівень альдостерону в групі ВДТБ був вищим у 1,2 рази.

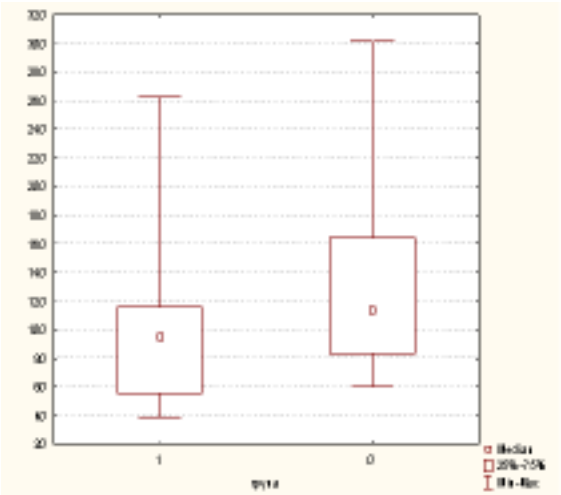


Рис. 2. Рівень альдостерону на початку лікування

На 2-му місяці лікування в групі МРТБ рівень оксипроліну білковозв'язаного (рис. 3) складав 2,385 мг/л та коливався у межах від

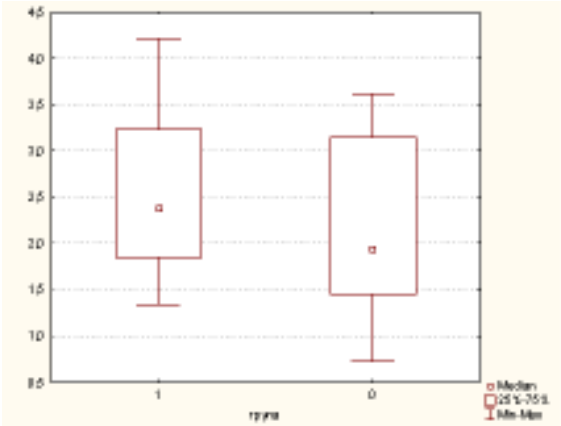


Рис. 3. Рівень оксипроліну зв'язаного через 2 місяці лікування

1,34 до 4,21 мг/л з інтерквартильним розмахом 1,855÷3,23 мг/л. У групі ВДТБ цей показник коливався в діапазоні від 0,72 до 3,62 мг/л з медіаною 1,94 мг/л та інтерквартильним розмахом 1,45÷3,15 мг/л та був нижчим за такий у групі МРТБ у 1,2 рази. Однак рівень ММП-9 (рис. 4) на 2-му місяці лікування був вищим у 1,04 рази в групі ВДТБ (у групі МРТБ медіана цього показника складала 374,31 нг/мл з діапазоном від 259,88 до 398,9 нг/мл та інтерквартильним розмахом 362,3÷388,685 нг/мл, а в групі ВДТБ діапазон рівнів був від 354,35 до 399,65 нг/мл з медіаною 388, 51 та інтерквартильним розмахом 369,74÷393,77 нг/мл).

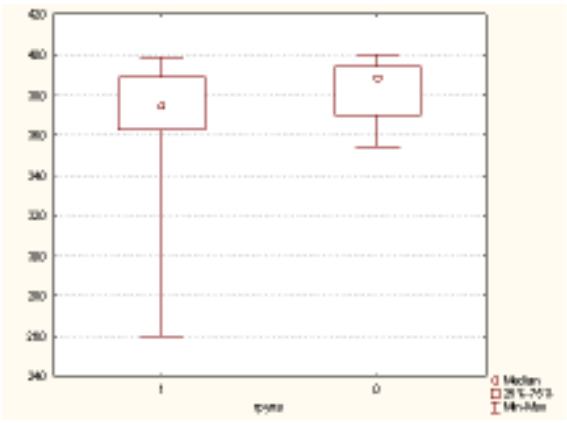


Рис. 4. Рівень МПП-9 через 2 місяці лікування

На 3-му місяці лікування достовірна різниця була отримана в показниках рівнів альдостерону і ТІМП-1. Так, рівень альдостерону (рис. 5) у групі МРТБ коливався в діапазоні від 33,52 до 103,12 пг/мл з медіаною 63,04 пг/мл та інтерквартильним розмахом 57,62÷75,755 пг/мл, у той час як у групі ВДТБ цей показник складав від 33,74 до 86,26 пг/мл з медіаною 39,22 пг/мл та інтерквартильним розмахом 33,85÷64,7 пг/мл.

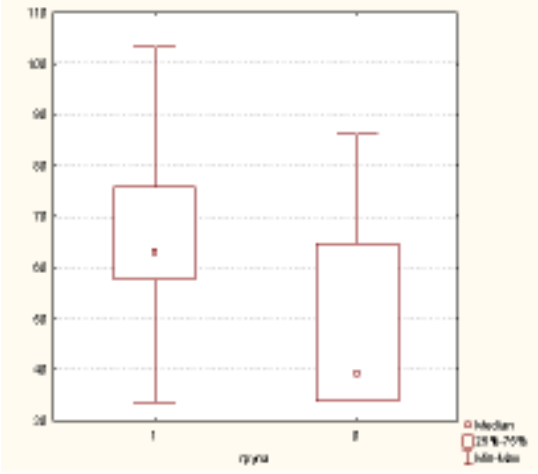


Рис. 5. Рівень альдостерону через 3 місяці лікування

Тобто в групі МРТБ цей показник був вищим у 1,6 раза. Рівень ТІМП-1 (рис. 6) у групі МРТБ знаходився в діапазоні від 154,78 до 171,89 нг/мл з медіаною у 159,95 нг/мл та інтерквартильним розмахом 175,22÷168,56 нг/мл, а в групі ВДТБ він коливався в межах 166,28–174,9 нг/мл з медіаною у 169,17 нг/мл та інтерквартильним розмахом 167,00÷173,06 нг/мл, що у 1,06 раза більше, ніж у групі МРТБ.

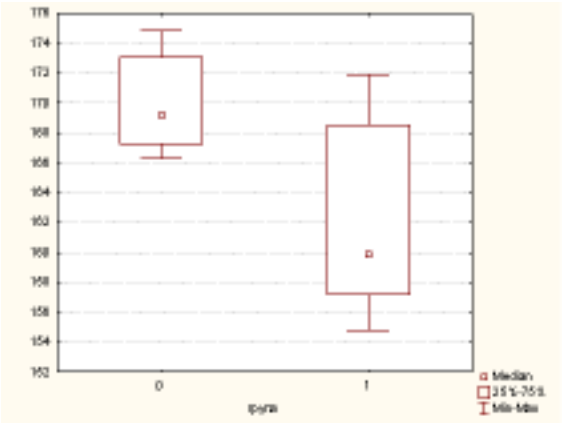


Рис. 6. Рівень ТІМП-1 через 3 місяці лікування

Крім того, достовірно встановлено, що в групі МРТБ на 2-му місяці лікування бактеріовиділення відмічено у 65% хворих, у той час як у групі ВДТБ лише у 20%. Також масивність бактеріовиділення як за даними мікроскопії мокротиння, так і за результатами культурального дослідження була більш високою в групі МРТБ (рис. 7).

Масивність бактеріовиділення в групі ВДТБ не перевищувала критерію 1+, у той час як серед хворих із групи МРТБ спостерігалось бактеріовиділення у 3+ та 4+.

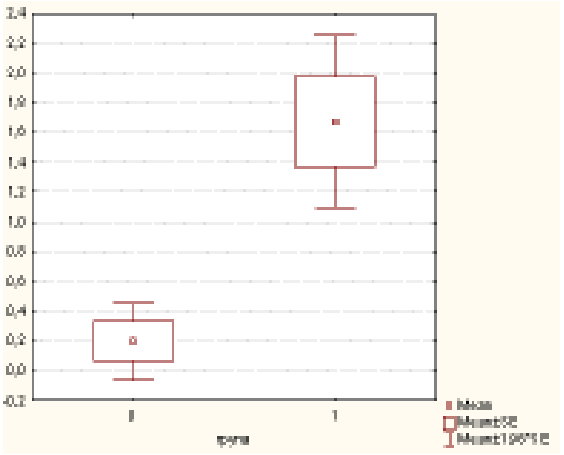


Рис. 7. Культуральне дослідження мокротиння через 2 міс лікування (показник масивності бактеріовиділення)

Таким чином, більш високі показники вільного оксипроліну на початку лікування та оксипроліну білковозв'язаного на 2-му місяці лікування в групі МРТБ свідчать про інтенсивніші деструктивні процеси у цій групі. Натомість, більш високий рівень альдостерону в групі ВДТБ на початку лікування та переважання його рівня в групі МРТБ на 3-му місяці лікування свідчать про кращу опірність організму в групі ВДТБ і більш доброякісний перебіг туберкульозного процесу саме в групі МРТБ, а більш високий рівень ТІМП-1 у групі ВДТБ на 3-му місяці лікування може вказувати на більш ранній початок репаративних процесів у цій групі в порівнянні з групою МРТБ. На користь цього також може вказувати менша масивність бактеріовиділення на 2-му місяці лікування в групі ВДТБ порівняно з групою МРТБ.

Висновки

1. У групі МРТБ на початку лікування достовірно вищим у 1,33 рази був показник оксипроліну вільного, а в групі ВДТБ був вищим у 1,2 раза показник альдостерону.

2. На 2-му місяці лікування в групі МРТБ був у 1,2 раза вищим показник оксипроліну білковозв'язаного, а в групі ВДТБ був у 1,04 раза вищим показник ММП-9.

3. На 3-му місяці лікування в групі МРТБ достовірно вищим у 1,6 раза був показник альдостерону, а в групі ВДТБ у 1,06 раза був вищим показник ТІМП-1.

4. Кількість бактеріовиділення (65% у порівнянні з 20%) і масивність бактеріовиділення в групі МРТБ на 2-му місяці лікування були достовірно вищими, ніж у групі ВДТБ.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження процесів фіброзоутворення у хворих на МРТБ легенів є актуальним, тому що кількість хворих з цією патологією в Україні та світі щорік зростає, а деструкція легеневої тканини та загоєння порожнин розпаду є одним із ключових факторів, що впливають на ефективність лікування таких пацієнтів.

Список літератури

1. *Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Турченко Л.В.* Концептуальні засади оптимізації протитуберкульозних заходів і реформування протитуберкульозної служби України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: ftp://ftp1.ifp.kiev. ua/original/2015/feschenko2015.pdf

2. *Голомедова А.В., Галыгина Н.Е., Стаханов В.А., Данькевич Е.Н.* Совершенствование патогенетической терапии впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких // Вестник РУДН, серия Медицина. 2008. № 7. С. 209–213.

3. *Тарасова Л.Г., Стрельцова Е.Н., Кантемирова Б.И.* Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 11. С. 4–9.

4. *Brew K., Nagase H.* The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. NIH Public Access Author Manuscript. 2011.

5. *Bellayr I.H., Mu X., Li Y.* Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. NIH Public Access Author Manuscript, 2010

6. *Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland I.S.* Matrix metalloproteinases in tuberculosis // Eur. Respiratory J. 2011. V. 38. № 2. P. 456–464.

7. *El Margoushy N.M., Khallel A.T.* Metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in tuberculosis and malignant pleural effusion // Egyptian J. Chest Diseases and Tuberculosis. 2013. V. 62. P. 235–240.

8. *Куліш М.В.* Вплив кортикостероїдів на функцію кори надниркиків у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень // Проблеми екології та медицини. 2013. Т. 17, № 3–4. С. 21–23.

9. Наказ МОЗ України від 04.09.14 № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». МОЗ України. 2014. 179 с.

10. *Шараев П.Н.* Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело. 1981. № 5. С. 283–285.

References

1. Feshchenko Yu.I., Melnyk V.M., Turchenko L.V. (2015). Kontseptualni zasady optymizatsyi protytuberkulouznykh zakhodiv i reformuvannia protytuberkuloznoi sluzhby Ukrainy. Available at: ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2015/feschenko2015.pdf

2. Golomedova A.V., Galygina N.E., Stahanov V.A., Dan'kevich E.N. (2008). Sovershenstvovanie patogenetichheskoy terapii vpervye vyyavlennyh bol'nyh infil'trativnym tuberkulezom legkih. Vestnik RUDN. Ser.: Medicina, 7, 209–213.

3. Tarasova L.G., Strel'cova E.N., Kantemirova B.I. (2015). Immunogeneticheskie predposylki narusheniya metabolizma kollagena pri tuberkuleze. Tuberkulez i bolezni legkih, 11, 4–9.

4. Brew K., Nagase H. (2010). The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research, 1803 (1), 55–71. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.01.003

5. Bellayr I., Mu X., Li Y. (2009). Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments. Future Medicinal Chemistry, 1 (6), 1095–1111. doi: 10.4155/fmc.09.83

6. Elkington P.T., Ugarte-Gil C.A., Friedland J.S. (2011). Matrix metalloproteinases in tuberculosis. European Respiratory Journal, 38 (2), 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411

7. El Margoushy N.M., Khaleel A.T. (2013). Metaloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in tuberculosis and malignant pleural effusion. Egyptian J. of Chest Diseases and Tuberculosis, 62 (2), 235–240. doi: 10.1016/ j.ejcdt.2013.03.008

8. Kulish M.V. (2013). Vplyv kortykosteroidiv na funktsiiu kory nadnyrnykiv u khvorykh na vpershe diahnostovanyi destruktyvnyi tuberkuloz lehen. Problemy ekolohiy ta medytsyny, 17 (3–4), 21–26.

9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 04.09.2014 № 620 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medykotekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry tuberkulozi». Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. (2014). Kyiv. 179 p.

10. Sharaev P.N. (1981). Metod opredeleniya svobodnogo i svyazannogo oksiprolina v syvorotke krovi. Lab. delo, 5, 283–285.

И.А. Овчаренко, О.С. Шевченко

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ТКАНЕВЫХ ФАКТОРОВ ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

Было обследовано 126 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, которых разделили на две группы в зависимости от чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам: группу мультирезистентного туберкулеза (группа МРТБ) и группу туберкулеза с сохраненной чувствительностью возбудителя (группа ВДТБ). У больных были исследованы уровни оксипролина общего, свободного и белковосвязанного, альдостерона, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1). В начале лечения достоверная разница в группах была между показателями оксипролина свободного (был выше в группе МРТБ) и альдостерона (был выше в группе ВДТБ). Через 2 месяца лечения уровень оксипролина белковосвязанного был достоверно выше в группе МРТБ, а уровень ММП-9 – в группе ВДТБ. Через 3 месяца уровень альдостерона был достоверно выше в группе МРТБ, а уровень ТИМП-1 был достоверно выше в группе ВДТБ. Также в группе ВДТБ через 2 месяца лечения у большего числа пациентов отмечалась конверсия мокроты. В группе МРТБ отмечались более интенсивные деструктивные изменения и более затяжное начало репаративных процессов в легочной ткани.

Ключевые слова: *впервые диагностированный туберкулез, мультирезистентный туберкулез, оксипролин, альдостерон, металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1.*

I.A. Ovcharenko, O.S. Shevchenko

DYNAMICS OF TISSUE FIBROSIS FACTORS LEVELS IN PATIENTS WITH FIRSTLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS WITH VARYING SENSITIVITY OF MICOBACTERIAS

It was examined 126 patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis who were divided into groups depending on the sensitivity of the pathogen to antituberculosis drugs: multidrug-resistant tuberculosis group (MDR-TB group) and susceptible tuberculosis group (FDTB group). Patients were examined the levels of total oxyproline, free and protein-bounded oxyproline, as well as aldosterone, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) at the beginning of treatment, 2 and 3 months after the start of treatment. At the beginning of treatment, the significant difference in the groups was between the values of free oxyproline (was highest in MDR-TB group) and aldosterone (was highest in FDTB group). After 2 months of treatment the level of protein-bound oxyproline was significantly higher in the MDR-TB group, and the MMP-9 level was higher in the FDTB group. After 3 months the aldosterone level was significantly higher in the MDR-TB group, and the TIMP-1 level was significantly higher in the FDTB group. Also, in the FDTB group, a larger number of patients had sputum conversion after 2 months of treatment. In the MDRTB group, more intense destructive changes and a more protracted onset of reparative processes in the lung tissue were noted.

Keywords: *firstly diagnosed tuberculosis, multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, fibrosis, oxyproline, aldosterone, metalloproteinase-9, tissue inhibitors of metalloproteinase-1.*

Надійшла до редакції 11.09.17

УДК 616.833.2–005.4–092–085.21

В.В. Погорєлов*, І.Ю. Багмут*, В.І. Жуков**

**Харківська медична академія післядипломної освіти*

***Харківський національний медичний університет*

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА СУДИННІ ЗМІНИ ПРИ ФОРМУВАННІ КОМПРЕСІЙНО-ІШЕМІЧНОЇ РАДИКУЛОМІЄЛОПАТІЇ

Спондилогенні корінцеві порушення в поперековому відділі хребта пов'язані переважно з порушенням кровообігу в системі епідуральних венозних сплетінь, з розвитком стазу крові і запалення. У сироватці крові 46 хворих і 20 практично здорових пацієнтів вивчали зміни стану металопротеїназ, оксиду азоту, цитокінів, ферментів глутатіону. Виявлений зв'язок між зміною циркуляції крові і підвищенням рівня прометалопротеїнази-1, оксидом азоту, цитокінами та зниженням активності ферментів системи глутатіону.

Ключові слова: *спондилогенні корінцеві порушення, металопротеїнази, ферменти глутатіону, маркери запалення.*

Вступ

Серед захворювань периферичної нервової системи особливу увагу привертають спондилогенні корінцеві прояви, які виникають на тлі остеохондрозу, переважно поперекового відділу хребта, що пов'язано з кістково-фіброзно-судинними пошкодженнями у хребцево-рухомому сегменті. Причинами розвитку компресійно-ішемічної радикуломієлопатії є порушення кровообігу в системі епідуральних венозних сплетінь, розвиток стазу крові та запалення у дрібних судинах. Цитокіни і ендотелін-1 (ЕТ-1) порушують структуру клітин ендотелію, уповільнюють кровообіг і підвищують проникність судин для рідин і плазмових білків [1, 2]. Крім того, запалення і тромбоз у дрібних судинах, тривала напруга глибоких м'язів поперекового відділу хребта сповільнюють рух крові у напрямку загальної венозної судинної мережі хребта [3]. Основним патологічним субстратом у цьому процесі є подразнення рецепторів фіброзного кільця і поздовжніх зв'язок фрагментами пульпозного ядра диска, нестабільність хребцево-рухомого сегмента, стеноз хребетного каналу чи міжхребцевих отворів. Останніми роками доведено, що між хрящовою замикаючою пластиною і внутрішніми волокнами фіброзного кільця є судини [4]. Дегенерація замикаючої пластини в зоні її сполучення з ядром диска призводить до зниження живлення і, як наслідок, до утворення тріщин, щілин та некрозу судин хребцево-рухомого сегмента [5], що пов'язано зі зменшенням кровопостачання і концентрації кисню. Зниження кровообігу в системі епідуральних венозних сплетінь призводить до ішемії тканин, пригнічення електронного транспорту в мітохондріях і утворення вільних радикалів: супероксиду і пероксинітриту. Гіперсекреція оксиду азоту (NO), у свою чергу, сприяє порушенню кровообігу в спинно-мозкових корінцях і м'язово-невральних тканинах [6, 7]. Мішенями пероксинітриту є тіоли, нуклеїнові кислоти і металопротеїди. Порушення позаклітинного матриксу внаслідок дії вільних радикалів супроводжується ендоцитозом і травленням їх лізосомальними протеазами, такими як катепсин, який розщеплює колаген і протеоглікани. Замічено, що матриксні металопротеїнази активні в нейтральній pH, а катепсин – у кислому середовищі та має патологічні прояви на пізніх стадіях дегенерації. Матриксні металопротеїнази здатні руйнувати матрикс на ранніх стадіях цього процесу. Протеолітична активність матриксних металопротеїназ може бути інгібована тканинними інгібіторами металопротеїназ – групою білків, які регулюються фактором росту нервів і особливо трансформуючим фактором росту β, який є цитокіном з плейотропним ефектом, під дією якого від-

© В.В. Погорєлов, І.Ю. Багмут, В.І. Жуков, 2017

буваються структурні і метаболічні зміни в судинній стінці спинно-мозкових корінців [8]. Нейротрофіли фактора росту нервів, фактори виживання й активації анаболічних процесів у нервових клітинах екскретують не тільки нервові клітини, але й клітини фіброзного кільця та ядра диска. Очевидно, дегенерація диска й активація синтезу нейротрофілів пов'язані з запаленням. Інтерлейкін-1β (ІЛ-1β) і фактор некрозу пухлин (ФНП-α) є індукторами у цьому процесі. Взаємозв'язки між різними цитокінами і факторами росту призводять до блокування або синтезу активаторів плазміногену. Цитокіни багатосторонньо впливають на клітини, крім того, що підсилюють синтез матриксних металопротеїназ і тканинних інгібіторів металопротеїназ. Так, ІЛ-1β і ФНП-α індукують синтез ІЛ-6, який ремоделює матрикс шляхом підвищення активності тканинних інгібіторів металопротеїназ і опосередковує катаболічні ефекти ІЛ-1β і ФНП-α. Крім того, ІЛ-1β посилює синтез і виділення простагландину-Е2 синовіальними фібробластами. Підвищення продукції простагландину-Е2 веде до підвищення проколагеназ, які побічно опосередковують ефекти ІЛ-1β і ФНП-α. Таким чином, цитокіни і трансформуючий фактор росту β1 регулюють продукцію позаклітинного матриксу, процеси проліферації та синтез різних за дією медіаторів. У цих умовах порушення функції ендотелію зумовлено зниженою продукцією NO або низькою експресією ендотеліальної NO-синтази. Все це негативно впливає на кровообіг, тому що утворений пероксинітрит руйнує ендотеліальні і нейрональні клітини [9, 10], що призводить до демієлінізації спинномозкових корінців поперекового відділу хребта і зниження швидкості проведення імпульсів. На ранньому етапі демієлінізації шванівські клітини здатні до ремієлінізації за рахунок підвищення біосинтезу нуклеотидів і фосфоліпідів, які є структурними компонентами мембран нейронів. Відомо, що дегенерація аксонів є результатом токсичної дії нітрозилюючого стресу на нейрони. Наслідком цього є зменшення товщини аксону й нейрофіламентів. Усі ці нейродегенерації та процес відновлення аксонів потребують інтенсифікації синтезу протеїнів і відповідно РНК [11, 12].

Таким чином, перелічені механізми пошкодження тканин і судин ведуть до структурно-функціональних змін у хребцево-рухомому сегменті хребта, індукують ендотеліальні фактори росту в гексозамінах, що сприяє утворенню садж-синдрому в капілярах епідуральних венозних сплетінь та вторинному погіршенню мікроциркуляції. Тому перспективним є визначення провідної ролі експресії матриксних металопротеїназ у руйнуванні позаклітинного матриксу. Вплив на процеси зниження активності матриксних металопротеїназ та підвищення антиоксидантного захисту, на наш погляд, буде сприяти відновленню мієлінової оболонки за рахунок підвищення синтезу протеїнів або екзогенного введення нуклеотидів при компресійно-ішемічній радикуломієлопатії.

Метою роботи була оцінка експресії матриксних металопроїназ і їх зв'язків з сигнальними молекулами NO та маркерами запалення при формуванні компресійно-ішемічної радикуломієлопатії.

Матеріал і методи

У нашому дослідженні контролем служили 20 практично здорових пацієнтів, що увійшли в 1-шу групу спостереження, 2-гу групу склали 46 хворих з загостренням компресійно-ішемічної радикуломієлопатії. Середній вік хворих складав (43±7) років. Усім пацієнтам проводилась оглядова рентгенографія, комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія та ультразвукове дослідження поперекового відділу хребта нахилом вперед з використанням ультразвукового сканера з енергетичним допплером. Активність NO і ЕТ-1 визначали модифікованим методом, запропонованим О. М. Ковальовою зі співавт. [13]. У плазмі крові визначали біохімічні маркери інтенсивності фіброзу: латентної форми матриксної металопротеїнази-1 (проММП-1) та тканинні інгібітори металопротеїназ методом імуноферментного аналізу. Визначали активність специфічних ферментів: глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази (ГП, ГР) у гомогенаті еритроцитів. Рівень ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α реєстрували за допомогою тест-системи для визначення цитокінів. Одержані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення

Дослідження в групі контролю і групі хворих із загостренням процесу в поперековому відділі хребта показали зміни швидкості кровообігу в сегментах L3–L4, L4–L5, L5–S1 (рис. 1).

У хворих з остеохондрозом поперекового відділу хребта у різних сегментах відмічалося зменшення швидкості циркуляції в епідуральних венозних сплетіннях порівняно з групою контролю. Особливо різке зниження цирку-

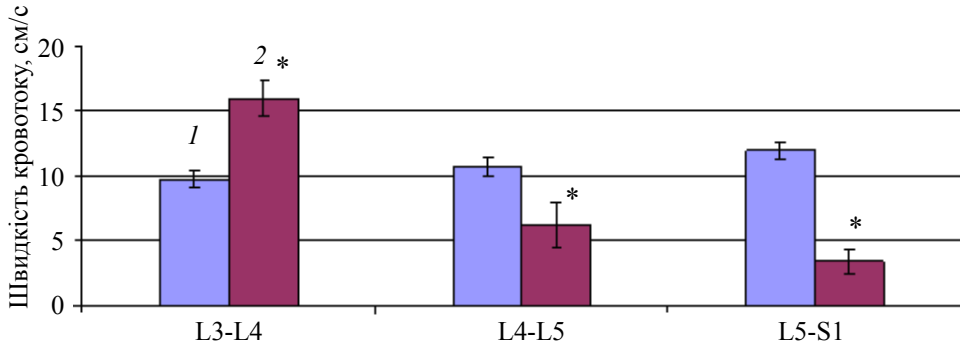


Рис. 1. Динаміка кровообігу епідуральних венозних сплетінь у хворих з остеохондрозом поперекового відділу хребта:
1 – контроль; *2* – хворі. * $p < 0,05$

ляції в епідуральних венозних сплетіннях відмічалось у хребцево-рухомих сегментах L4–L5 і L5–S1 та його підвищення в тих сегментах, що лежать вище, тобто L3–L4. Такі зміни кровообігу в епідуральному венозному сплетінні є наслідком компресійної дії протрузії чи грижі і впливу їх продуктів деградації: ендопептидаз, тобто матриксних металопротеїназ, які руйнують позаклітинний матрикс сигнальних молекул NO і його ендотеліальної синтази, ЕТ-1 та субстратів локального запалення на корінці спинного мозку. Взаємозв'язки між проММП-1, NO, ЕТ-1, цГМФ представлені на рис. 2.

вих корінців з утворенням сполучної тканини та формуванням локального запалення. Підтвердженням цього є зв'язки між цитокінами і ферментами глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази (рис. 3).

Представлені на рис. 3 показники свідчать про зростання активності локального запалення у хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію. Це підтверджує вірогідне підвищення порівняно з контролем рівня цитокінів: ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α. Зниження ферментів глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази пов'язане зі збільшенням їх витрат у процесі формування сполучної тканини. Підви-

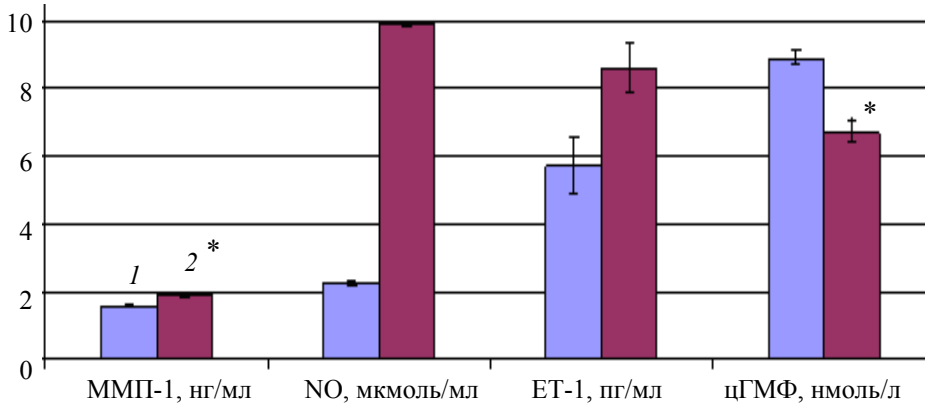


Рис. 2. Динаміка змін проММП-1, NO, ЕТ-1, цГМФ у хворих з остеохондрозом ПВХ:
1 – контроль; *2* – хворі. * $p < 0,05$

У всіх обстежених хворих з компресійно-ішемічною радикуломієлопатією відносно контролю мало місце вірогідне підвищення рівня проММП-1, NO, ЕТ-1. Такий вірогідний зв'язок між показниками сигнальних молекул – NO, ЕТ-1 та системи матриксних металопротеїназ, може свідчити про метаболічні порушення, які призводять до зміни структурно-функціонального стану спинно-мозко-

щений синтез ІЛ-6, на наш погляд, є маркером процесу ремоделювання позаклітинного матриксу та опосередкованої катаболічної дії ІЛ-1β і ФНП-α. Підтвердженням цього є зростання рівня тканинних інгібіторів металопротеїназ-1 з 378,2 до 386,9 нг/мл.

Таким чином, порушення циркуляції крові в епідуральних венозних сплетіннях залежать від структурно-морфологічних змін у між-

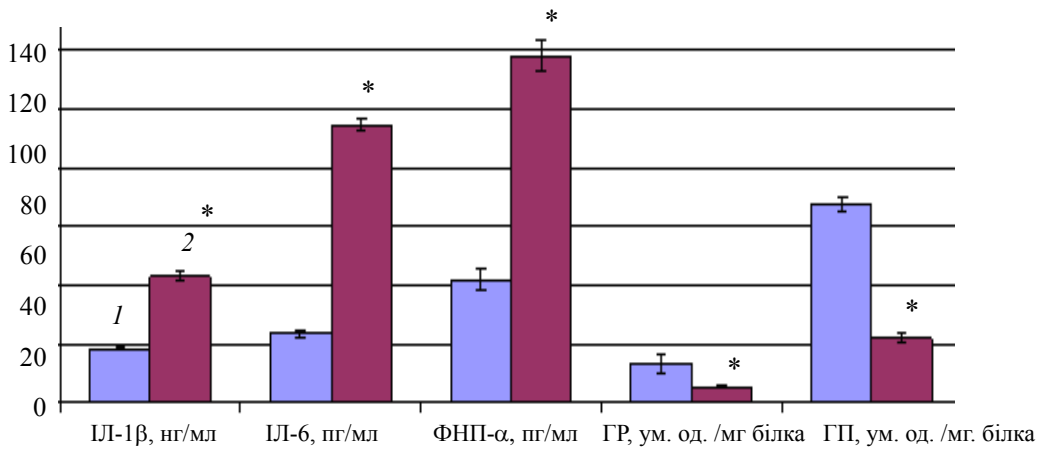


Рис. 3. Динаміка змін рівня цитокінів і ферментів глутатіонредуктази і глутатіонпероксидизи у хворих при формуванні КІРМП:
1 – контроль; *2* – хворі

хребцевих дисках і отворах хребцево-рухомого сегмента та від впливу на ці процеси патологічних субстратів деструкції і дегенерації пульпозного ядра диска судинного походження. Такі поліморбідні механізми впливу на спинно-мозкові корінці неуклінно ведуть до порушення їх провідної функції на ранньому етапі або викликають незворотні патоморфологічні зміни на пізніх етапах захворювання.

Висновки

1. У хворих з остеохондрозом поперекового відділу хребта відмічалось зниження швидкості циркуляції крові в епідуральних венозних сплетіннях, яке залежало від клінічних проявів загострення захворювання та від впливу патологічних субстратів деструкції і дегенерації хребцево-рухомого сегмента, пульпозного ядра диска і судин на корінці спинного мозку.

2. Активність структурно-метаболічних патологічних змін у нервовій тканині хворих на компресійно-ішемічну радикуломієлопатію залежать від циркуляторних порушень у системі епідуральних венозних сплетінь, підвищення синтезу і секреції матриксних металопротеїназ та рівня цитокінів, під дією яких відбувається процес ремоделювання спинно-мозкових корінців.

Перспективи подальших досліджень. Передбачається вести подальші дослідження в напрямку застосування нуклеотидів у процесі відновлення мієлінової оболонки спинно-мозкових корінців.

Список літератури

1. *Шумахер Г.И., Маликов А.С., Осинцева Л.В. и др.* Состояние эпидурального венозного кровотока у больных с поясничными радикулопатиями // Мануальная терапия. 2006. № 1 (21). С. 35–39.

2. *Пальцев М.А., Иванов А.А.* Межклеточные взаимоотношения. М.: Медицина, 1995. 224 с.

3. *Мачерет Є.Л., Довгій І.Л., Коркушко О.О.* Остеохондроз поперекового відділу хребта, ускладнений грижами дисків: В 2 т. К., 2006. Т. 1. 256 с.; Т. 2. 480 с.

4. *Moore R.J.* The vertebral endplate: disk regeneration // Eur. Spine J. 2006. V. 15, Suppl. 3. P. 333–337.

5. *Дедух Н. В.* Межпозвонковые диски: структурная организация в норме и при патологии // Проблеми остеології. 2008. Т. 11, № 3–4. С. 1117.

6. *Chatterjee A., Catravas J. D.* Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // Vascul. Pharmacol. 2008. V. 49, № 4–6. P. 134–140.

7. *Goryacheva M., Shumacher G., Kostyuchenko L. et al.* Biochemical characteristics of distal vessels endothelium in patients with syndroms of lumbosacral radiculopathies and others neurological syndroms lumbar osteochondrosis in recrudescence phase // Advances in Biochemistry. 2014. № 2 (6). P. 95–102.

8. *Woessner J.F., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and TIMPs. London: Oxford University Press, 2000. 223 p.

9. *Andersen J.K., Maiorana A., O'Driscoll G. et al.* Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? // Nature Reviews Neuroscience. 2004. № 5. P. 18–25.

10. *Green D.J.* Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans // J. Phisiol. 2004. V. 561, Iss. 1. P. 1–25.

11. *Горячева М.В., Шумахер Г.И., Сенчева Н.А. и др.* Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии пояснично-крестцовых радикулопатий в стадии обострения // Мануальная терапия. 2013. № 1 (49). С. 42–48.

12. *Horterer H., Seeback S.* Эффективное лечение вертеброгенной периферической невропатии: быстрый регресс симптомов, обусловленный регенерацией нейронов // Міжнародний неврологічний журнал. 2010. № 8 (38). С. 45–47.

13. *Ковальова О.М., Демиденко Г.В., Горбач Т.В.* Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту: Методичні рекомендації. Харків, ХНМУ. 2007. 16 с.

References

1. *Shumakher G.I., Malikov M.S., Osintseva L.V.* (2006). Sostoyanie epidural'nogo venoznogo krovotoka u bol'nykh s poyasnichnymi radikulopatiyami [The state of epidural venous blood flow in patients with lumbar radiculopathy]. Manual'naya terapiya. 1(21);35–39 [in Russian].

2. *Pal'tsev M.A., Ivanov A.A.* Mezhkletochnye vzaimootnosheniya [Intercellular relationships]. Moskva: Meditsina, 1995. 224 s. [in Russian].

3. *Macheret Ye.L., Dovhii I.L., Korkushko O.O.* Osteokhondroz poperekovoho viddilu khrebta, uskladnenyi hryzhamy dyskiv [Osteochondrosis of the lumbar spine, complicated by disk hernias]: pidruchnyk. U 2-kh t. Kyiv, 2006. T. 1. 256 s. T. 2. 480 s. [in Ukrainian].

4. *Moore R.J.* The vertebral endplate: disk regeneration. Eur. Spine J. 2006;15(3):333-7. doi: 10.1007/s00586-006-0170-4

5. *Dedukh N.V.* Mezhpozvonkovye diski: strukturnaya organizatsiya v norme i pri patologi [Intervertebral discs: Structural organization in norm and in pathology]. Problemi osteologiï. 2008;11 3–4):1117 [in Russian].

6. *Chatterjee A., Catravas J.D.* Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. Vascul Pharmacol. 2008;49(4-6):134–40. doi: 10.1016/j.vph.2008.06.008

7. *Goryacheva M., Shumakher G., Kostyuchenko L. et al.* Biochemical characteristics of distal vessels endothelium in patients with syndroms of lumbosacral radiculopathies and others neurological syndroms lumbar osteochondrosis in recrudescence phase. Advances in Biochemistry. 2014;2(6): 95-102. doi: 10.11648/j.ab.20140206.13

8. *Woessner J.F., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and TIMPs. London: Oxford University Press, 2000. 223 p.

9. *Andersen J.K.* Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? Nature Reviews Neuroscience. 2004;5:18–25. doi: 10.1038/nrn1434

10. *Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., Taylor R.* Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. J Physiol. 2004;561(Pt. 1):1-25. doi: 10.1113/jphysiol.2004.068197

11. *Goryacheva M.V., Shumakher G.I., Sencheva N.A., Travnikova T.Yu., Kostyuchenko L.A.* Korrektsiya endotelial'noy disfunktsii v kompleksnoy terapii poyasnichno-kresttsovykh radikulopatiy v stadii obostreniya [Correction of endothelial dysfunction in the complex therapy of lumbosacral radiculopathy in the acute stage]. Manual'naya terapiya. 2013;1(49):42–48 [in Russian].

12. *Horterer H., Seeback S.* Effektivnoe lechenie vertebrogennoy perifericheskoy nevropatii: bystryy regress simptomov, obuslovlennyy regeneratsiey neyronov [Effective treatment of vertebrogenic peripheral neuropathy: rapid regression of symptoms due to neuronal regeneration]. Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal. 2010. 8(38). 45–47 [in Russian].

13. Kovalyova O.M., Demidenko G.V., Gorbach T.V. (2007).Diagnostika endotelialnoyi functsii – otsinka vazoactivnogo pulu oksydu azotu. Metod. recomendatsii. Kharkov, HNMU. 16 s. [in Ukrainian].

В.В. Погорелов, И.Ю. Багмут, В.И. Жуков

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СОСУДИСТЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ РАДИКУЛОМИЕЛОПАТИИ

Спондилогенные корешковые нарушения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника возникают преимущественно из-за нарушения кровотока в системе эпидурального венозного сплетения с развитием стаза крови и воспаления. В сыворотке крови 46 больных и 20 практически здоровых пациентов изучали изменения состояния металлопротеиназ, оксида азота, цитокинов, ферментов глутатиона. Была выявлена связь между изменением циркуляции крови и повышением уровня прометаллопротеиназы-1, оксидом азота, цитокинами и снижением активности ферментов глутатиона.

Ключевые слова: *спондилогенные корешковые нарушения, металлопротеиназы, ферменты глутатиона, маркеры воспаления.*

V.V Pogorelov., I.Yu. Bagmut, V.I. Zhukov

STRUCTURAL-FUNCTIONAL AND VASCULAR CHANGES IN THE FORMATION OF COMPRESSION-ISCHEMIC RADICULOMYELOPATHY

Spondylogenesis of the vertebral in the lumbosacral spine, mainly depend on the disturbance of blood flow in the epidural venous plexus system with the development of stasis of the blood and inflammation. In the serum of 46 patients and 20 practically healthy patients, changes in the state of metalloproteinases, nitric oxide, cytokines, glutathione enzymes were studied. A correlation was found between an increase in the level of prometalloproteinase-1, nitric oxide, cytokines and a decrease in the activity of glutathione enzymes.

Keywords: *spondylogenous roots, metalloproteinases, fermentation glutathione, frying markers.*

Надійшла до редакції 26.06.17

УДК 615.036.8: 616.12-008

М.В. Починская, А.В. Мартыненко, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В КЛАССАХ ПУЛЬСОВОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРАМИ

Изучено прогностическое значение гемодинамических параметров в эффективности медикаментозной терапии методом шагово-дискриминантного анализа в пяти классах пульсового артериального давления у 220 пациентов на годовом этапе после имплантации электрокардиостимуляторов. Прогностическими показателями для всех классов пульсового артериального давления были частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (ТЗСЛЖ и ТМЖП). На годовом этапе после имплантации электрокардиостимуляторов прогностически значимыми гемодинамическими показателями эффективности медикаментозной и аппаратной терапии для II, V классов пульсового артериального давления были ЧСС, ТЗСЛЖ и ТМЖП, для III, IV – ЧСС и ТЗСЛЖ.

Ключевые слова: *электрокардиостимулятор, классы пульсового артериального давления, шагово-дискриминантный анализ.*

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы ведут к ухудшению показателей кровообращения, в том числе и пульсового артериального давления (АД) [1, 2]. Имплантация электрокардиостимулятора вместе с дополнительной медикаментозной терапией, показанные пациентам с нарушениями ритма и проводимости и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сказываются на изменении пульсового АД [3, 4]. Существует множество работ, посвященных изучению прогностически значимых показателей эффективности медикаментозной терапии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами методом шагово-дискриминантного анализа [4–9], однако без учета их в классах пульсового АД, что требует особого внимания.

Цель и задачи исследования – определить прогностически значимые показатели эффективности медикаментозной терапии с учетом классов пульсового АД методом шагово-дискриминантного анализа у пациентов на годовом этапе после имплантации электрокардиостимулятора.

Материал и методы

В отделении ультразвуковой и клинико-инструментальной диагностики заболеваний внутренних органов сердечно-сосудистой системы и миниинвазивных вмешательств ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» обследовано 220 пациентов (110 мужчин и 110 женщин), средний возраст которых составил (70 ± 9) лет. Всем пациентам установлены электрокардиостимуляторы в период с 2006 по 2015 г. в режимах DDD(R) – 132 пациента, VVI(R) – 69. Показания для имплантации стимуляторов: атриовентрикулярная блокада – у 125 пациентов, блокада ножек пучка Гиса – у 55, синдром слабости синусового узла – у 51, постоянная форма фибрилляции предсердия – у 70.

Хроническая ишемическая болезнь сердца наблюдалась у 50% пациентов, постинфарктный кардиосклероз – у 15%, артериальная гипертензия – у 86%, хроническая сердечная недостаточность – у 85%, фибрилляция предсердий – у 30% пациентов. Критериями исключения являлись: возраст менее 40 лет, наличие сопутствующей стенокардии

© М.В. Починская, А.В. Мартыненко, Н.И. Яблучанский, 2017

IV ФК, хроническая сердечная недостаточность IV ФК, стимуляция правого и/или левого желудочка (ПЖ и ЛЖ) менее 50%.

Частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000» (ХАИ-МЕДИКА, Украина). Систолическое и диастолическое давление (САД и ДАД) измеряли по методу Короткова с помощью тонометра Microlife BP AGI-20 после 10 мин отдыха. Пульсовое АД рассчитывали по формуле ПАД = САД – ДАД, мм рт. ст.

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковых аппаратах Siemens Cypress (Siemens, Германия), Toshiba Aplio 400 (Toshiba Medical Systems, Япония) и Esaote Mylab Alfa (Esaote, Италия). Измеряли левое и правое предсердия (ЛП и ПП) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) (точность измерения 0,5 мм), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР) и фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ). Для расчета ФВЛЖ использовали формулу $ФВ = \frac{КДО – КСО}{КДО}$. КДО и КСО рассчитывали по методу Симпсона; ММЛЖ – по формуле Devereux: ММЛЖ = 1,04 · (ТМЖПД+ ТЗСЛЖД+КДР) · 3 –КДР · 3) – 13,6.

Для медикаментозного сопровождения пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами использовали антикоагулянты, антиагреганты, антиаритмические препараты (амиодарон и блокаторы β-адренорецепторов), диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины.

Пациенты были отнесены к пяти классам пульсового АД: I – очень низкое пульсовое АД – менее 20 мм рт. ст.; II – низкое, более 20 – менее 40 мм рт. ст.; III – норма – 40 – 60 мм рт. ст.; IV – высокое, более 60 – менее 80 мм рт. ст.; V – очень высокое – более 80 мм рт. ст. До имплантации, в ранний период (3–5 дней), через 6 и 12 месяцев после имплантации электрокардиостимулятора в выделенных группах пациентов определяли прогностическую значимость гемодинамических параметров в оценке медикаментозного сопровождения методом шагово-дискриминантного анализа.

Процедура шагово-дискриминантного анализа проводилась в два этапа:

1-й – определение прогностически значимых гемодинамических показателей с помощью процедуры качества дискриминации: критерия Фишера (F) и уровня достоверности (p) для ЧСС, уровней САД и ДАД, КДО и КСО, ФВЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, размеров ЛП, ПП и ЛЖ;

2-й – вычисление классификационных функций на каждом этапе исследования с использованием весового коэффициента (К) для найденных прогностически значимых гемодинамичеких показателей в каждом классе пульсового АД с помощью формулы

класс пульсового АД = КЧСС·ЧСС·КСАД·САД·КДАД·ДАД·КТЗСЛЖ·ТЗСЛЖ·КТМЖП·ТМЖП +Kconst,

где КЧСС, КСАД, КДАД, КТЗСЛЖ, КТМЖП, Kconst. – константы шагово-дискриминантного анализа.

Полученные данные статистически обработали после формирования базы данных. Прогностически значимые гемодинамические параметры определяли методом шагово-дискриминантного анализа [10]. Достоверность различий между группами определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Ожидаемый результат определяли при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Данные о качестве дискриминации гемодинамических показателей у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами представлены в таблице.

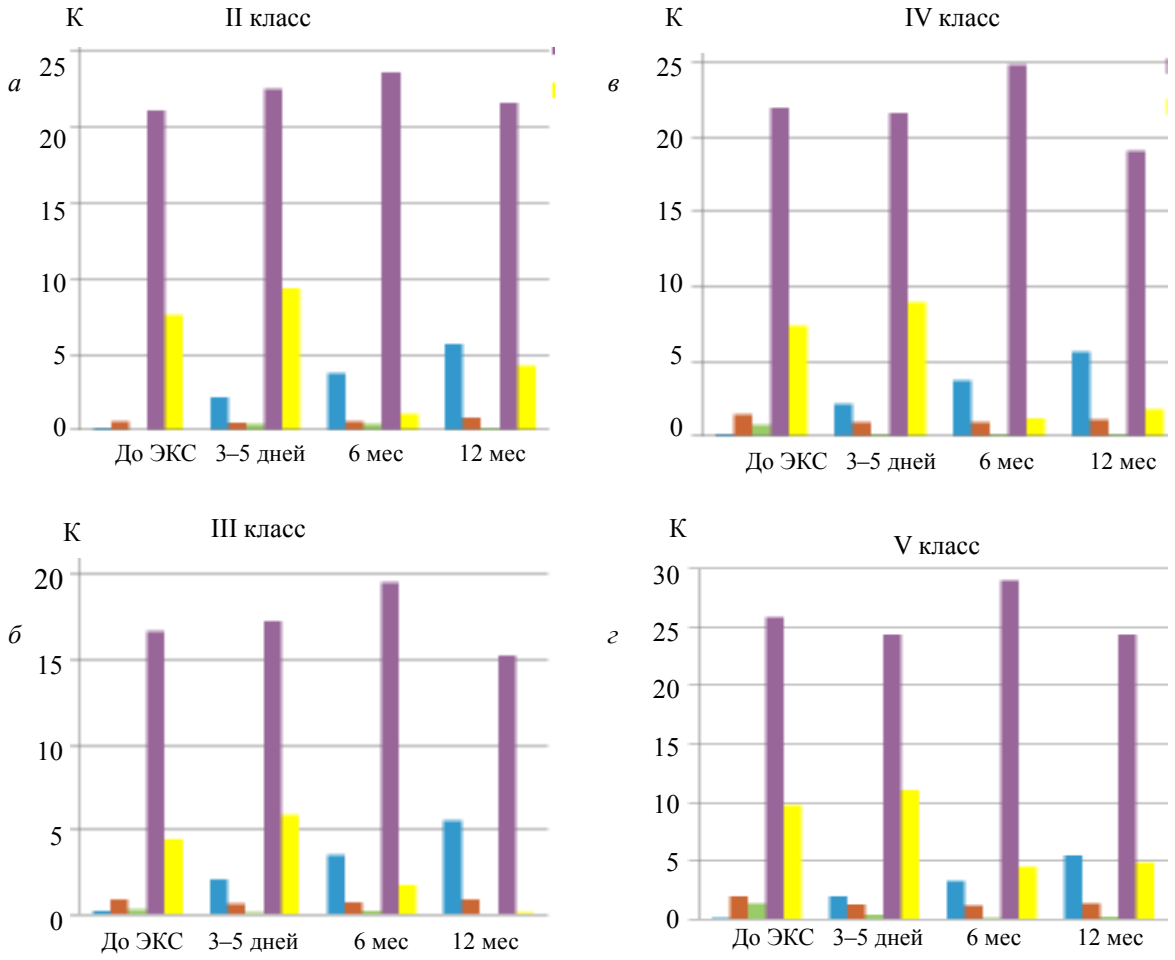
Отмечено достоверно значимое высокое качество дискриминации для показателей САД, ДАД, ТЗСЛЖ ($p < 0,01$) и ЧСС, ТМЖП ($p < 0,05$) на всех этапах исследования. Наибольшее значение критерия F было отмечено в таких показателях, как САД, ДАД, ЧСС, ТЗСЛЖ и ТМЖП, наименьшее – КДО, КСО, ФВЛЖ, ММЛЖ, размеры ЛП, ПП, ПЖ.

На рисунке, *а–г*, представлено изменение модуля весового коэффициента для значимых показателей гемодинамики во II, III, IV и V классах пульсового АД на этапах исследования.

Исходно во всех классах пульсового АД весовой коэффициент для прогностически значимых гемодинамических параметров распределялся по степени убывания: ТЗСЛЖ, ТМЖП, САД, ДАД и ЧСС. К концу периода наблюдения после имплантации электрокардиостимулятора он повысился во всех классах пульсового АД для ЧСС, во II классе для САД; снизился во II классе для ТЗСЛЖ, ТМЖП и

Качество дискриминации гемодинамических показателей у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами

Показатель	Критерий F	p
ЧСС	9,806460	0,014238
САД	115,905000	0,000000
ДАД	39,496670	0,000000
КДО	1,692933	0,225603
КСО	1,497675	0,323344
ФВЛЖ	1,524610	0,332089
ТЗСЛЖ	7,476380	0,001219
ТМЖП	4,587240	0,012872
ММЛЖ	0,972258	0,427999
ЛП	2,390408	0,212519
ПП	1,018240	0,407382
ПЖ	0,809770	0,492150



Изменение модуля массового коэффициента для значимых показателей гемодинамики во II (*а*), III (*б*), IV (*в*) и V (*г*) классах пульсового АД

ДАД, в III – для ТЗСЛЖ и ТМПЖП, в IV и V классах для САД и ДАД, ТЗСЛЖ и ТМЖП. При этом больший массовый коэффициент во II и V классах пульсового АД определялся для ТЗСЛЖ, ЧСС и ТМЖП, а в III и IV – для ТЗСЛЖ и ЧСС.

Прогностически значимые гемодинамические показатели эффективности медикаментозной терапии у пациентов на годовом этапе после имплантации электрокардиостимулятора ранее вычислялись в отношении продолжительности интервала QTc-, QRS-

комплекса и ФК ХСН [8, 9, 11], однако в зависимости от классов пульсового АД представлены нами впервые.

Полученные прогностически значимые показатели эффективности медикаментозной терапии (ЧСС, уровни САД, ДАД, ТЗСЛЖ, ТМЖП) для всех классов пульсового АД у пациентов с электрокардиостимуляторами частично соответствуют данным, где такими показателями являлись ЧСС, уровни ДАД, КСО, КДО для всех ФК ХСН [8–10].

Установленное повышение весового коэффициента во всех классах пульсового АД для ЧСС и высокое его значение во II и V классах для ТЗСЛЖ и ТМЖП и в III, IV – для ТЗСЛЖ на протяжении всего периода наблюдения объясняет необходимость их контроля в каждом классе пульсового АД у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами.

Выводы

1. Общими гемодинамическими показателями прогнозирования эффективности медикаментозной терапии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами во всех классах пульсового артериального давления являются ЧСС, САД, ДАД, ТЗСЛЖ и ТМЖП.

2. На годовом этапе после имплантации электрокардиостимуляторов прогностически значимыми гемодинамическими показателями эффективности медикаментозной и аппаратной терапии для II и V классов пульсового артериального давления являются ЧСС, ТЗСЛЖ и ТМЖП, а для III и IV – ЧСС и ТЗСЛЖ.

3. Установленные прогностически значимые гемодинамические показатели целесообразно использовать в контроле медикаментозной поддержки пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами с учетом класса пульсового артериального давления.

Перспективы дальнейших исследований

Представляется целесообразным изучение влияния клинических показателей на качество классификации пульсового артериального давления у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами.

Список литературы

1. *Glasser S.P., Halberg D.L., Sands C. et al.* Is pulse pressure an independent risk factor for incident acute coronary heart disease events? The REGARDS study // Am. J. Hypertens. 2014. № 27. P. 555–563.

2. *Хурса Р.В.* Пульсовое давление крови: роль в гемодинамике и прикладные возможности в функциональной диагностике // Артериальная гипертензия. 2014. № 5 (37). С. 21–28.

3. *Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. 2013. № 34. P. 2281–2329.

4. *Shahbazi F., Asl B.M.* Generalized discriminant analysis for congestive heart failure risk assessment based on long-term heart rate variability // Comput Methods Programs Biomed. 2015. № 122. P. 191–198.

5. *Zandieh A., Kahaki Z.Z., Sadeghian H. et al*. A simple risk score for early ischemic stroke mortality derived from National Institutes of Health Stroke Scale: a discriminant analysis // Clin. Neurol. Neurosurg. 2013. № 115. P. 1036–1039.

6. *Seeck A., Rademacher W., Fischer C. et al.* Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion-interaction analysis of cardiac autonomic regulation // Med. Eng. Phys. 2013. № 35. P. 376–382.

7. *Miura M., Sakata Y., Miyata S. et al.* Usefulness of combined risk stratification with heart rate and systolic blood pressure in the management of chronic heart failure. A report from the CHART-2 study // Circ. J. 2013. № 77. P. 2954–2962.

8. *Maltseva M.S., Volkov D.E., Lopin D.A., Yabluchansky N.I.* Class of QTc interval duration and clinical features of patients in six month after pacemakers implantation // Eastern Europ. Scientific J. 2014. P. 23–29.

9. *Shanina I.V., Volkov D.E., Lopin D.A., Yabluchansky N.I.* QRS complex duration and clinical features of patients with permanent pacemakers // J. V.N. Karazin' KhNU. 2013. № 1044. P. 42–46.

10. *Мастицкий С.Э., Шитиков В.К.* Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. Электронная книга (2014), адрес доступа: http://r-analytics.blogspot.com

11. *Коломыцева И.Н., Яблучанский Н.И.* Прогностически значимые клинико-гемодинамические показатели при медикаментозной поддержке пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами // Сучасні проблеми медицини. 2016. № 1. С. 37–40.

М.В. Починська, О.В. Мартиненко, М.І. Яблучанський

ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧУЩІ ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ В КЛАСАХ ПУЛЬСОВОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З ІМПЛАНТОВАНИМИ ЕЛЕКТРОКАРДІОСТИМУЛЯТОРАМИ

Вивчено прогностичне значення гемодинамічних параметрів в ефективності медикаментозної терапії методом кроково-дискримінантного аналізу в п'яти класах пульсового артеріального тиску у 220 пацієнтів на річному етапі після імплантації електрокардіостимуляторів. Прогностичними показниками для всіх класів пульсового артеріального тиску були частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний та діастолічний артеріальний тиск, товщина задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки (ТЗСЛШ і ТМШП). На річному етапі після імплантації електрокардіостимуляторів прогностично значущими гемодинамічними показниками ефективності медикаментозної й апаратної терапії для II і V класів пульсового артеріального тиску були ЧСС, ТЗСЛШ та ТМШП, для III і IV – ЧСС і ТЗСЛШ.

Ключові слова: *електрокардіостимулятор, класи пульсового артеріального тиску, кроково-дискримінантний аналіз.*

M.V. Pochinskaya, O.V. Martynenko, M.I. Yabluchanskyi

PROGNOSTICALLY SIGNIFICANCE OF HEMODYNAMIC PARAMETERS OF DRUG THERAPY EFFECTIVENESS IN PULSE PRESSURE CLASSES IN PATIENTS WITH IMPLANTED PACEMAKERS

The prognostically significance value of hemodynamic parameters in the effectiveness of drug therapy by the method of stepwice-discriminant analysis in five pulse pressure classes in 220 patients at the annual stage after pacemakers implantation was studied. Prognostic indicators for all pulse pressure classes were heart rate, systolic and diastolic blood pressure, thickness of the posterior wall of the left ventricle and of the interventricular septum (PWLV and IVS). Prognostically significant hemodynamic parameters of the effectiveness of drug and apparatus therapy for II, V pulse pressure classes were heart rate, PWLV and IVS, for III and IV – heart rate and PWLV at the annual stage after pacemaker implantation.

Keywords: *pacemaker, pulse pressure classes, stepwice-discriminant analysis.*

Надійшла до редакції 26.06.17

УДК 616.72-002-036.111-037:616.72-002.77-053.6

К.А. Пугачова

Харківський національний медичний університет

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТРАНСФОРМАЦІЇ РЕАКТИВНИХ АРТРИТІВ В ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ДАНІ РЕГРЕСІЙНОГО АНАЛІЗУ

Виконано ретроспективний аналіз анамнестичних і клінічних даних 82 дітей: 26 з ювенільним ревматоїдним артритом, 28 з рецидивуючим перебігом ревматоїдного артриту та 28 з гострим перебігом ревматоїдного артриту. Наявність таких клінічних ознак, як локальна гіпертермія, ранкова скутість, симетричність ураження суглобів, обмеження амплітуди рухів, поліартрит, припухлість суглобів, сприяє трансформації рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит. Факторами ризику прогресування рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит є наступні клінічні ознаки: ранкова скутість, поліартрит, лихоманка, залучення до аутоімунного процесу променево-зап'ясткових суглобів, гомілково-стопних, проксимальних міжфалангових, колінних суглобів. Встановлено, що шанси дитини мати ювенільний ревматоїдний артрит збільшуються, якщо вона має недиференційну дисплазію сполучної тканини та розвиває суглобовий синдром у віці до 4-х років життя. Факторами ризику прогресування хронічного або рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит є ранкова скутість, поліартрит, лихоманка, залучення променево-зап'ясткових, гомілково-стопних, проксимальних міжфалангових та колінних суглобів.

Ключові слова: *реактивний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, фактори ризику.*

Вступ

В останні роки як в Україні, так і в інших країнах спостерігається зростання патології суглобів запального характеру [1, 2]. Реактивний артрит – це захворювання, що супроводжується асептичним запаленням суглоба, виникає у відповідь на перенесену екстраартикулярну інфекцію, при цьому первинний інфекційний агент не виділяється із синовіальної рідини при використанні стандартних штучних живильних середовищ. Розповсюдженість реактивних артритів у світі складає 27–200 випадків на 100 тис. населення [3]. В Україні вона становить приблизно 5 на 100 тис. населення. Щорічно реєструють приблизно 5 тис. нових випадків реактивних артритів.

Реактивні артрити мають здебільшого доброякісний перебіг і закінчуються одужанням. При цьому у 15–50% хворих відзначається хронічний та рецидивуючий перебіг захворювання. Але в частині випадків захворювання трансформується в ювенільний ревматоїдний артрит [4].

Розповсюдженість ювенільних ревматоїдних артритів, за даними різних авторів, коливається від 16 до 401 випадку на 100 тис. дитячого населення [4, 5]. Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що захворюваність на ювенільний ревматоїдний артрит коливається від 0,8 до 22,6 на 100 тис. [6, 7]. Повідомлення скандинавських вчених демонструють найвищий серед опублікованих даних рівень захворюваності, зокрема, в Норвегії – це 22,6 на 100 тис. населення [8]. У країнах Східної Європи захворюваність і поширеність ювенільного ревматоїдного артриту складають відповідно 7,2 – 13,8 та 114 – 552 випадки на 100 тис. дитячого населення [9].

Незважаючи на тривалу історію вивчення ревматоїдних артритів, багато ланок його патогенезу залишаються невідомими, що ускладнює систематизацію та класифікацію, а також обмежує можливості своєчасної діагностики, лікування та профілактики захворювання.

© *К.А. Пугачова, 2017*

В Україні на сьогоднішній день остаточно не вирішена проблема діагностики реактивних артритів у дітей. За даними епідеміологічних досліджень, діагноз реактивний артрит встановлюється невірно у 36% випадків. Більш того, дуже складним є клінічне завдання щодо діагностики й диференційної діагностики реактивного артриту та інших запальних захворювань суглобів у дітей. У характері та прогнозі перебігу реактивного артриту велику роль відіграє своєчасна діагностика.

На сьогоднішній день великого значення набуває визначення факторів ризику трансформації реактивних артритів у ювенільні ревматоїдні артрити.

Мета дослідження – виявлення факторів, які визначають у дітей, хворих на реактивний артрит, прогресування й трансформацію захворювання в ювенільний ревматоїдний артрит шляхом проведення логістичного регресійного аналізу.

Матеріал і методи

Проведено ретроспективний аналіз анамнестичних і клінічних даних 82 дітей, із них 26 – з ювенільним ревматоїдним артритом, 28 – з рецидивуючим перебігом реактивного артриту та 28 – з гострим перебігом реактивного артриту. Середній вік їх складав 9,6; 9,0 та 8,1 року відповідно. Діти перебували під спостереженням в обласній дитячій клінічній лікарні (м. Харків).

Для визначення зв'язку між окремими факторами використовували простий логістичний регресійний аналіз із розрахуванням відношень шансів (OR – Ods Ratio) та 95%-ві довірчі інтервали (ДІ). Достовірність розраховували в чотириполих таблицях за допомогою критерію X^2 для непараметричної статистики. Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення

Для проведення логістичного регресійного аналізу використовували окремо анамнестичні, окремо клінічні дані. З метою виявлення анамнестичних факторів ризику розвитку ювенільного ревматоїдного артриту аналіз проводили з гострим перебігом реактивного артриту (табл. 1), тобто з початку маніфестації ушкодження суглобової тканини у дітей, та з артритами, що мають хронічний і рецидивуючий перебіг (табл. 2).

Отже, при дебюті суглобового синдрому варто перш за все звертати увагу на наявність дисплазії сполучної тканини у дітей. Діти з недиференційованою дисплазією сполучної тканини мають шанси розвинути ювенільний ревматоїдний артрит у 25 разів. Маніфестація захворювання після чотирьох років життя підвищує шанс мати ревматоїдний артрит у 3,4 рази.

Подальшим кроком аналізу було визначення клінічних факторів ризику розвитку ювенільного ревматоїдного артриту. Аналіз проводили з гострим перебігом реактивного артриту (табл. 3), а також з хронічним і рецидивуючим реактивним артритом (табл. 4).

Таблиця 1. Відношення шансів (OR) для різних анамнестичних прогностичних факторів у дітей з ризиком розвинення ювенільного ревматоїдного артриту (порівняння з гострим перебігом реактивного артриту)

Прогностична змінна	Вихідні дані				OR	p X^2 (df=1)	ln OR	S_{lnOR}	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
Тригер ГРІ	8	18	14	14	0,44	0,1507	0,56	0,56	0,14–1,38
Тригер «гострий тонзиліт»	2	24	1	27	2,25	0,5089	1,25	1,25	0,18–27,70
Тригер «кишкова інфекція»	3	23	2	26	1,69	0,5777	0,95	0,95	0,25–11,40
Тригери «гострий тонзиліт» і «кишкова інфекція»	5	21	3	25	1,98	0,3787	0,78	0,78	1,17–20,60
Дебют після 4-х років	16	10	19	9	3,37	**0,0304**	0,57	0,57	1,00–10,50
Тривалість суглобового синдрому 6 міс	13	13	1	27	27	**0,0001**	1,09	1,09	
Тривалість суглобового синдрому 1 рік	12	14	1	27	23	**0,0003**	1,09	1,09	3,04–239
Наявність дисплазії сполучної тканини	25	1	14	14	25	**0,0002**	1,08	1,08	2,60–205
Інші аутоімунні захворювання	3	23	1	27	3,5	0,2640	1,18	1,18	2,80–220

Примітка. a – діти з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА) з наявністю ознаки; b – діти з ЮРА без ознаки; c –діти з гострим РА з ознакою; d – діти з гострим РА без ознаки; p – рівень значущості; lnOR – натуральний логарифм відношення шансів; S_{lnOR} – статистична похибка.

Тут і в табл. 2–4.

Таблиця 2. Відношення шансів (OR) для різних анамнестичних прогностичних факторів у дітей з ризиком розвинення ювенільного ревматоїдного артриту (порівняння з хронічним і рецидивуючим перебігом ревматоїдного артриту)

Прогностична змінна	Вихідні дані				OR	p X^2 (df=1)	ln OR	S_{lnOR}	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
Тригер ГРІ	8	18	13	15	0,51	0,2382	-0,6	0,56	0,16–1,60
Тригер «гострий тонзиліт»	2	24	2	26	1,08	0,9386	0,07	1,03	0,13–8,63
Тригер «кишкова інфекція»	3	23	1	27	3,52	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,90
Тригери «гострий тонзиліт» і «кишкова інфекція»	5	21	3	25	1,98	0,3787	0,68	0,78	0,41–9,59
Дебют після 4-х років	16	10	18	10	0,88	**0,0500**	-0,1	0,56	0,28–2,74
Тривалість суглобового синдрому 6 міс	13	13	13	15	1,15	0,7930	0,14	0,54	0,38–3,43
Тривалість суглобового синдрому 1 рік	12	14	9	19	1,81	0,2913	0,59	0,56	0,58–5,59
Наявність дисплазії сполучної тканини	25	1	1	13	21,6	**0,0004**	3,07	1,08	2,45–190
Інші аутоімунні захворювання	3	23	23	27	3,52	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,90

Таблиця 3. Відношення шансів (OR) для різних клінічних прогностичних факторів у дітей з ризиком розвинення ювенільного ревматоїдного артриту (порівняння з гострим перебігом рецидивуючого артриту)

Прогностична змінна	Вихідні дані				OR	p X^2 (df=1)	ln OR	S_{lnOR}	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
Ранкова скутість	17	9	1	27	51	**0,0001**	3,93	1,09	5,60–459
Порушення ходи	13	13	15	13	0,86	0,7930	0,14	0,54	0,29–2,57
Висип	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,80
Лихоманка	12	14	10	18	1,54	0,4353	0,43	0,55	0,50–4,70
Затримка розвитку	3	23	1	27	3,25	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,90
Поліартрит	25	1	1	27	6,75	**0,0001**	6,5	1,44	37,80–125
Припухлість суглобів	23	3	16	12	5,75	**0,0103**	1,74	0,72	1,35–24,4
Симетричність суглобового синдрому	22	4	7	21	16,5	**0,0001**	2,8	0,69	4,09–66,50
Атрофія м'язів	13	13	1	27	27	**0,0001**	3,29	1,09	3,04–239
Обмеження амплітуди рухів	21	5	9	19	8,86	**0,0001**	2,1	0,64	2,4–31,90
Локальна гіпертермія	16	10	6	22	95,3	**0,0027**	4,5	1,11	10,10–892
Контрактури	3	23	1	27	3,25	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,9
Суглоби									
колінні	17	9	15	13	1,63	0,3774	0,49	0,55	0,53–5,01
гомілково-стопні	17	9	2	26	24,5	**0,0001**	3,2	0,84	4,56–132
кульшові	5	21	7	21	0,71	0,6104	-0,3	0,66	0,19–2,68
плечові	1	25	2	26	0,52	0,5972	-0,6	1,25	0,04–6,40
ліктьові	4	22	1	27	4,9	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
променево-зап'ясткові	19	6	1	27	85,5	**0,0001**	4,4	1,12	9,08–804
п'ястково-фалангові	4	22	1	27	4,9	0,1346	-0,6	1,15	0,48–49,30
проксимальні міжфалангові	11	15	1	27	19,8	**0,0006**	2,98	1,09	2,22–176
дрібні суглоби стопи	4	22	1	27	4,9	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
скронево-нижньощелепні	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,60
шийні	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,60

Якщо у дитини присутні такі клінічні ознаки (в ранговому порядку), як локальна гіпертермія над ураженим суглобом (OR=95,30), ранкова скутість (OR=51), симетричність ураження суглобів (OR=16,50), обмеження амплітуди рухів (OR=8,86), поліартрит (OR=6,75), припухлість суглобів (OR=5,75), це сприяє трансформації ревматоїдного арт-

Таблиця 4. Відношення шансів (OR) для різних клінічних прогностичних факторів у дітей з ризиком розвинення ювенільного ревматоїдного артрозу (порівняння з рецидивуючим реактивним артрозом)

Прогностична змінна	Вихідні дані				OR	p X^2 (df=1)	ln OR	S_{lnOR}	95% ДІ OR
	a	b	c	d					
Ранкова скутість	17	9	1	27	51	**0,001**	3,93	1,09	5,60–459
Порушення ходи	13	13	13	15	1,15	0,7930	0,14	0,54	0,29–2,57
Висип	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,80
Лихоманка	12	14	5	23	3,94	**0,0252**	1,37	0,63	0,50–4,70
Затримка розвитку	3	23	1	27	3,52	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,90
Поліартрит	25	1	11	17	38,6	**0,0001**	3,65	1,09	37,80–125
Припухлість суглобів	23	3	19	9	3,63	0,0688	1,28	0,73	1,35–24,4
Симетричність суглобного синдрому	22	4	4	24	33	0,9096	3,49	0,76	4,09–66,50
Атрофія м'язів	13	13	1	27	27	0,0001	3,29	1,09	3,04–239
Обмеження амплітуди рухів	21	5	14	14	4,2	0,0180	1,04	0,26	2,4–31,90
Локальна гіпертермія	16	10	13	15	1,84	0,2659	0,61	0,55	10,10–892
Контрактури	3	23	1	27	3,52	0,2640	1,25	1,18	0,32–37,9
Суглоби									
колінні	17	9	9	19	3,98	0,0146	1,38	0,53	0,53–5,01
гомілковостопні	17	9	3	25	15,7	**0,0001**	2,75	0,73	4,56–132
кульшові	5	21	5	23	1,09	0,8967	0,09	0,70	0,19–2,68
плечові	1	25	1	27	1,08	0,9574	0,07	1,44	0,04–6,40
ліктьові	4	22	1	27	4,09	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
променевозап'ясткові	19	6	1	27	85,5	**0,0001**	4,44	1,15	9,08–804
п'ястковофалангові	4	22	1	27	4,09	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
проксимальні міжфалангові	11	15	3	24	5,86	**0,0100**	1,76	0,72	2,22–176
дрібні суглоби стопи	4	22	1	27	4,09	0,1346	1,59	1,15	0,48–49,30
скронево-нижньощелепні	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,60
шийні	2	24	1	27	2,25	0,5089	0,81	1,25	0,18–27,60

риту в ювенільний ревматоїдний артрит. Більш того, слід звертати увагу на локалізацію уражень при ювенільному ревматоїдному артриті: променево-зап'ясткові (OR=85), гомілково-стопні (OR=24,50), проксимальні міжфалангові (OR=19,80).

Диференційний діагноз при негативному ревматоїдному факторі, антинуклеарних і антицитрулінових антитілах між ювенільним ревматоїдним артритом та хронічними й рецидивуючими формами ревматоїдного артриту може бути складним. Ми провели логістичний регресійний аналіз з метою визначення клінічних факторів, які сприяють розвитку та трансформації реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит (табл. 4).

Факторами ризику прогресування хронічного або рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит є наступні клінічні ознаки (в ранговому порядку): ранкова скутість (OR=51), поліартрит (OR=38,60), лихоманка (OR=3,94), залучення до аутоімунного процесу променево-зап'ясткових суглобів (OR=85,50), гомілково-стопних (OR= 15,70), проксимальних міжфалангових (OR= 5,86), колінних суглобів (OR=3,98).

Висновки

1. Шанси дитини мати ювенільний ревматоїдний артрит збільшуються у разі недиференційної дисплазії сполучної тканини та розвитку суглобового синдрому у віці до 4-х років життя.

2. Факторами ризику прогресування хронічного або рецидивуючого реактивного артриту в ювенільний ревматоїдний артрит є наступні клінічні ознаки (в ранговому порядку): ранкова скутість, поліартрит, лихоманка, залучення променево-зап'ясткових, гомілково-стопних, проксимальних міжфалангових і колінних суглобів.

3. Ще на ранніх стадіях суглобового синдрому слід звертати увагу на такі клінічні ознаки, як локальна гіпертермія над суглобом, ранкова скутість, симетричність ураження суглобів, обмеження амплітуди рухів, поліартрит, припухлість суглобів, залучення у запаль-

ний процес променево-зап'ясткових, гомілково-стопних, проксимальних міжфалангових суглобів, які є факторами ризику розвитку ювенільного ревматоїдного артриту.

Перспективами подальших досліджень є проведення логістичного регресійного аналізу з метою розробки прогностичних критеріїв перебігу реактивних артритів у дітей в залежності від вмісту в крові 25-гідроксивітаміну D, кателецидину LL37, інтерлейкінів, показників імунограми, а також даних ультразвукового дослідження суглобів.

Список літератури

1. *Cassidy J., Petty R., Laxer R.M., Lindsley C.B.* Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2010. 794 p.

2. *Лебец И.С., Панько Н.А.* Особенности дебюта и течения реактивных артритов у детей // Здоровье ребенка. 2013. № 6 (49). С. 37–42.

3. *Лебець І.С., Панько Н.О., Зайцева Є.М.* Прогностичні маркери хронізації патологічного процесу при реактивних артритах у дітей // Матер. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією». Харків, 2014. С. 127–128.

4. *Wahn V., Oppermann J., Huppertz H.-I.* Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Munchen: GmbH, 2001.

5. *Khuffash F.A., Majeed H.A., Lubaniv M.M. et al.* Epidemiology of juvenile chronic arthritis and other connective tissue diseases among children in Kuwait // Ann. Trop. Pediatr. 1990. Vol. 10. P. 255–259.

6. *Arguedas O., Fasth A., Andersson-Gaere B., Porras O.* Juvenile chronic arthritis in urban San Jose, Costa Rica: a 2 year prospective study // J. Rheumatol. 1998. V. 25. P. 1844–1850.

7. *Ozean S., Karaaslan Y., Ozdemir O. et al.* Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study // J. Rheumatol. 1998. V. 25. P. 2445–2449.

8. *Moe N., Rygg M.* Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study // Clin. Exp. Rheumatol. 1998. V. 16. P. 99–101.

9. *Manners P.J., Bower C.* Worldwide prevalence of juvenile arthritis – why does it vary so much? // J. Rheumatol. 2002. V. 29. P. 1520–1530.

References

1. Cassidy J., Petty R., Laxer R.M., Lindsley C.B. (2010) Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia : Saunders Elsevier. 794 p.

2. Lebets I.S., Panko N.A. (2013). Osobennosti debyuta i techeniya reaktivnyih artritov u detey. Zdorove rebenka. 6 (49). 37–42 [in Russian].

3. Lebecz I.C., Panko N.O., Zajceva Ye.M. (2014). Prognostychni markery xronizaciyi patologichnogo procesu pry reaktyvnyx artrytax u ditej. Materialy naukovo-praktychnoyi konferenciyi likariv-pediatriv «Problemni pytannya diagnostyky ta likuvannya ditej z somatychnoyu patologiyeyu». Kharkiv. 127–128 [in Ukranian].

4. Wahn V., Oppermann J. Huppertz. H.-I. (2001). Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Munchen : GmbH.

5. Khuffash F.A., Majeed H.A., Lubaniv M.M. et al. (1990). Epidemiology of juvenile chronic arthritis and other connective tissue diseases among children in Kuwait. Ann. Trop. Pediatr. 10. 255–259.

6. Arguedas O., Fasth A., Andersson-Gaere B., Porras O. (1998). Juvenile chronic arthritis in urban San Jose, Costa Rica: a 2 year prospective study. J. Rheumatol. 25. 1844–1850.

7. Ozean S., Karaaslan Y., Ozdemir O. et al. (1998). Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. J. Rheumatol. 25. 2445–2449.

8. Moe N., Rygg M. (1998). Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. Clin. Exp. Rheumatol. 16. 99–101.

9. Manners P.J., Bower C. (2002). Worldwide prevalence of juvenile arthritis – why does it vary so much? J. Rheumatol. 29. 1520–1530.

Е.А. Пугачева

ФАКТОРЫ РИСКА ТРАНСФОРМАЦИИ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ В ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ДАННЫЕ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Выполнен ретроспективный анализ анамнестических и клинических данных 82 детей: 26 с ювенильным ревматоидным артритом, 28 с рецидивирующим течением реактивного артрита,

28 с острым течением реактивного артрита. Наличие таких клинических признаков, как локальная гипертермия, утренняя скованность, симметричность, ограничение амплитуды движений, полиартрит, припухлость суставов, способствуют трансформации реактивного артрита в ювенильный ревматоидный артрит. Факторы риска прогрессирования рецидивирующего реактивного артрита в ювенильный ревматоидный артрит: утренняя скованность, полиартрит, лихорадка, вовлечение лучезапястных, голеностопных, проксимальных межфаланговых и коленных суставов. Шансы развития ювенильного ревматоидного артрита увеличиваются, если ребенок имеет недифференцированную дисплазию соединительной ткани и развивает суставной синдром в возрасте до 4-х лет. Факторами риска прогрессирования хронического или рецидивирующего реактивного артрита в ювенильный ревматоидный артрит являются утренняя скованность, полиартрит, лихорадка, вовлечение лучезапястных, голеностопных, проксимальных межфаланговых и коленных суставов.

Ключевые слова: *реактивный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, факторы риска.*

K.A. Puhachova

RISK FACTORS OF TRANSFORMATION OF REACTIVE ARTHRITIS IN THE JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS: DATA OF THE REGRESSION ANALYSIS

It was provided retrospective analysis of anamnestic and clinical data of 82 children: 26 of them with JRA, 28 with relapsing course RA, 28 with acute RA. Presence of local hyperthermia, morning stiffness, symmetry, restriction of movements, polyarthritis, swelling of the joints promotes transformation of RA into a JRA. Risk factors for the progression of relapsing RA into JRA: morning stiffness, polyarthritis, fever, involvement of wrist, ankle, proximal interphalangeal and knee joints. Chances of JRA developing are increased when child has undifferentiated connective tissue dysplasia and develops articular syndrome before the age of 4. Risk factors for the progression of chronic or relapsing RA into JRA are morning stiffness, polyarthritis, fever, involvement of wrist, ankle, proximal interphalangeal and knee joints.

Keywords: *reactive arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, risk factors.*

Надійшла до редакції 28.08.17

УДК 616.214.8-008.1:612.2:616-073.175

Н.О. Шушляпина

Харьковский национальный медицинский университет

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Рассматриваются возможности диагностики обонятельных нарушений на основе оценки энергетических характеристик носового дыхания при восприятии запахов. Благодаря объединению риноманометрии и ольфактометрии можно судить не только о качественном или количественном нарушении обоняния с учетом измерения силы обоняния, но и провести оценку затрат энергии, расходуемых пациентом на дыхание. При этом важным аспектом является изучение влияния на изменение обонятельной чувствительности различных хронических заболеваний носа и параназальных синусов.
Ключевые слова: *энергетические характеристики носового дыхания, обонятельные нарушения, дыхательные нарушения.*

Вступление

Наиболее важным фактором, определяющим нормальное функциональное состояние слизистой оболочки полости носа, является проходящий через нее при вдохе и выдохе воздушный поток, который, поступая в полость носа, вследствие активного расширения грудной клетки испытывает сопротивление со стороны окружающих структур. На этот фактор влияет такой показатель, как сопротивление воздушному потоку, причем 54% от общей резистентности дыхательной системы приходится на верхние дыхательные пути, в том числе 47% – на сопротивление полости носа [1]. В регуляции воздушного потока в полости носа принимает участие ряд физиологических сопротивлений, одним из которых является носовой, турбинальный (пещеристая ткань носовых раковин) и септальный клапаны (перегородки носа). Около 30% всего сопротивления приходится на подвижную часть преддверия носа и до 70% – на область носового клапана – самого узкого места верхних дыхательных путей, располагающегося на уровне переднего конца нижней носовой раковины [2]. Носовой клапан ограничен медиально-каудальным краем верхнего латерального хряща и прилегающими отделами перегородки носа. Латерально область носового клапана ограничена костным краем грушевидного отверстия и расположенной здесь рыхлой фиброзно-жировой тканью; снизу – дном полости носа, сзади – передним концом нижней носовой раковины. Носовой клапан напоминает острый угол, равный 10–15 °. Именно здесь возникает наибольшее сопротивление воздушному потоку. Возникающие после прохождения носового клапана излишние завихрения (повышенная турбулизация) воздушного потока непосредственно ведут к нарушению аэродинамики носа, а кроме того, к оседанию на слизистой оболочке переднего отдела полости носа чужеродных частиц и микроорганизмов. Изменение формы носового клапана (треугольная, округлая или овальная) создает условия для прямолинейного движения воздушного потока. В этом случае отсутствие или малая кривизна траектории при прохождении воздушного потока через носовой клапан не создает условий для центробежного ускорения, следовательно, приведет к нарушению аэродинамических законов и функциональным нарушениям слизистой оболочки полости носа, в том числе к респираторно-обонятельным расстройствам [3].

Кроме того, неоспоримым является соблюдение аэродинамических законов, играющих ведущую роль в регуляции степени носовой резистентности. На носовую резистентность могут повлиять различные внешние воздействия и патологические процессы в слизистой полости носа: вдыхание холодного воздуха, гипервентиляция, аллергия и воспа-

© Н.О. Шушляпина, 2017

ление, прием алкоголя. В положении лежа на спине резистентность повышается, а при атрофических процессах в полости носа, применении сосудосуживающих препаратов, физической нагрузке, вдыхании кислорода – снижается [1]. Так, кровенаполнение в пещеристых венозных сплетениях способствует набуханию носовых раковин, увеличению их размеров, сужению просвета носового клапана, вплоть до полной обструкции полости носа, тем самым обусловливая нарушение не только дыхательных, но и обонятельных свойств [4]. Подобные сопротивления воздушного потока однозначно требуют затрат энергии на его преодоление.

В этой связи объективная оценка крайне затруднена и требует создания дополнительных диагностических критериев, а также проведения комплекса диагностических мероприятий, таких как компьютерная томография, эндоскопия, риноманометрия, ольфактометрия. Если компьютерная томография и эндоскопия призваны визуализировать только топографо-анатомическую картину носовой полости, то риноманометрия и ольфактометрия предоставляют информацию о функциональных характеристиках дыхательной и обонятельной систем. При этом диагностика функциональных нарушений носовой полости проводится изолированно друг от друга. Такой подход, наряду с проблемами сравнительно низкой достоверности и повторяемости результатов функциональных исследований, не способствует достаточной эффективности распознавания сочетанной патологии. При исследовании респираторно-обонятельных нарушений недостаточно только учитывать риноманометрические характеристики носового дыхания, связанные с расходом воздуха и соответствующим перепадом давления в носовой полости при дыхании, а следует искать взаимосвязь этих показателей с временными интервалами, прошедшими от начала исследования и до момента начала ощущения одоривектора. Поэтому целесообразной представляется разработка универсального диагностического метода, позволяющего объединить риноманометрию и ольфактометрию, который был бы необходим для оценки энергетических характеристик носового дыхания при использовании характерных одоривекторов для выявления чувствительности каждого нерва, участвующего в цепи распознавания пахучих веществ.

Так, для исследования обонятельного анализатора используют три вещества: настойку валерианы, уксусную кислоту и нашатырный спирт. Использование именно этих трех веществ позволяет определять ольфактивную чувствительность [5], обусловливаемую тремя черепно-мозговыми нервами: настойка валерианы позволяет исследовать обонятельную чувствительность, обусловленную обонятельным нервом (n. olfactorius – первая пара черепно-мозговых нервов), уксусная кислота – обусловленную тройничным нервом (*n. trigeminis* – V пара черепно-мозговых нервов), нашатырный спирт – обонятельную чувствительность, обусловленную языкоглоточным нервом (*n. giossopharingeus* – IX пара черепно-мозговых нервов).

Применение соответствующих пахучих веществ, оказывающих дифференцированное действие на обонятельный, тройничный и языкоглоточный нервы, имеет важное диагностическое значение, так как при полностью выключенном обонятельном нерве больной все же будет ощущать запахи, действующие на V и IX нервы, но в значительно ослабленном и искаженном виде [6]. Следовательно, использование ольфактивных веществ в такой последовательности позволяет определить вначале обонятельную чувствительность, обусловленную обонятельным нервом и выявляемую с помощью растворов настойки валерианы. Последующее за этим через несколько секунд определение обонятельной чувствительности, выявляемой с помощью растворов уксусной кислоты, позволяет установить обонятельную чувствительность, обусловленную именно тройничным нервом. Последующее за этим через несколько секунд определение обонятельной чувствительности, выявляемой с помощью растворов нашатырного спирта, позволяет установить обонятельную чувствительность, обусловленную именно языкоглоточным нервом. Выполнение пороговой ольфактометрии в последовательности настойка валерианы → уксусная кислота → нашатырный спирт является принципиальным моментом и заключается в том, что осуществление способа по предлагаемой методике позволяет определять истинную обонятельную чувствительность, обусловленную соответствующей парой черепно-мозговых нервов. Такое объединение риноманометрии и ольфактометрии позволяет судить не только о качественном или количественном нарушении

обоняния с учетом измерения силы обоняния, но и позволяет провести оценку затрат энергии, расходуемых пациентом на дыхание. Эта методика получила название «исследования энергетических характеристик при восприятии запаха». При этом важным аспектом является изучение влияния на изменение обонятельной чувствительности различных хронических заболеваний носа и параназальных синусов.

Как известно, метод риноманометрии позволяет по отношению измеренных значений перепада давления и расхода воздуха в полости носа определить величину назального сопротивления [7–9]. При этом пневматическая мощность дыхания, затраченная на ощущение одоривектора, определятся как произведение перепада давления p на расход воздуха Q согласно формуле

$$N = p \cdot Q. \quad (1)$$

Энергия дыхания определяется произведением пневматической мощности, достигаемой при ощущении одоривектора, на временной интервал исследования и выражается формулой

$$E = \int_{t_s}^{t_e} N(t)\, d\, t, \quad (2)$$

где $N(t)$ – мощность дыхания; t_e и t_s – начальный и конечный интервалы времени соответственно.

Объекты и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 43 больных с хроническим продуктивным риносинуситом. Возраст больных – от 44 до 57 лет, давность заболевания – от 5 месяцев до 4 лет. В анамнезе все больные отмечали обострение хронического заболевания с затяжным течением. Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев без патологии полости носа и параназальных синусов.

Методика объективной ольфактометрии заключается в применении риноманометра с ольфактометрической насадкой, в которой находится ароматическое вещество – одоривектор. Исследуется пневматическая мощность дыхания с идентификацией порогов ощущения и распознавания при восприятии характерных одоривектеров.

Перед проведением ольфактометрии осматривают верхние отделы полости носа и при необходимости смазывают их слизистую оболочку раствором адреналина хлорида 1:1000. Через 5 мин проводят повторное обследование. Появление или улучшение обоняния после этой процедуры указывает на наличие «механической» гипосмии [10].

Одоривекторами являются вещества, способные раздражать черепно-мозговые нервы, отвечающие за восприятия запаха. Следовательно, для исследования обонятельной чувствительности, обусловленной *n. olfactorius*, используют настойку валерианы; уксусная кислота применима для оценки обонятельной чувствительности *n. trigeminis*, нашатырный спирт – *n. glossopharingeus*. Методика заключается в измерении риноманометрических показателей с использованием задней динамической риноманометрии (рис. 1).

Рис. 1. Проведение ольфактометрического исследования

Затем измеряются риноманометрические показатели перепада давления и расхода воздуха и их произведения (мощность дыхания) при надетой на входное сопло риноманометра насадке с помещенным в нее одоривектором. Исследуемый выполняет дыхательные маневры от наименьшей интенсивности до максимально форсированного вдоха и при этом отмечает момент времени, при котором у него наступили порог ощущения и порог распознавания, нажатием на кнопку датчика. После этого фиксируется пневматическая мощность дыхания. Чем больше мощность дыхания, зафиксированная у обследуемого, тем хуже обоняние.

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенной компьютерной ольфактометрии было выяснено, что порог ощущения в норме существенно ниже при ощущении любых одоривекторов и составляет соответственно (14±1,1), (8±0,5) и (2±0,1) Вт для валерианы, уксуса и нашатырного спирта, что от трех до семи раз ниже при нарушении носового дыхания кондуктивного характера, связанного с хроническим продуктивным риносинуситом (рис. 2).

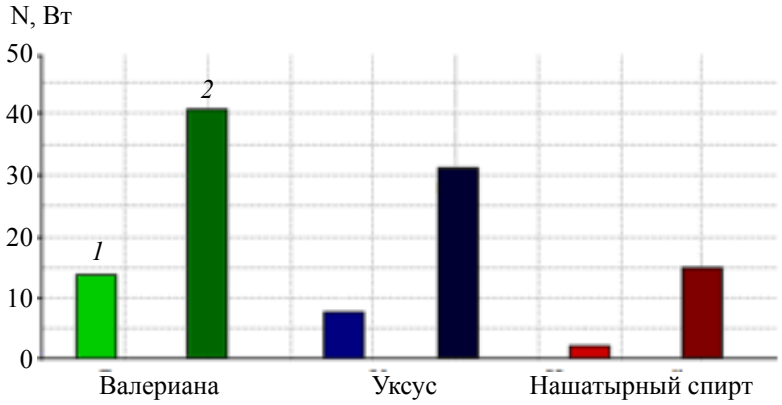


Рис. 2. Результаты ольфактометрического тестирования в норме (*1*) и при патологии (*2*) при определении порогов ощущения соответственно валерианы, уксуса и нашатырного спирта

При использовании различных одоривекторов было выяснено, что в контрольной группе усредненная величина энергии дыхания при распознавании запаха валерианы составила (2 ± 0,05) Дж, что соответствует в среднем (0, 5± 0,03) кал при мощности дыхания (1,5±0,37) Вт (рис. 3, *а)*.

Для больных с хроническим продуктивным риносинуитом эти показатели существенно возрастали, в среднем до (24,0±3,1) Дж, что соответствует (6,0±0,4) кал при максимальной мощности дыхания около (10,0±1,5) Вт (рис.3, *б*).

Стандартные отклонения этих показателей не превышают 20%, что статистически достоверно позволяет использовать результаты комбинированных исследований при дифференциальной диагностике обонятельных нарушений респираторного генеза и оценить функциональные возможности обонятельного анализатора при воздействии различных одоривекторов (валериана, уксус, на-

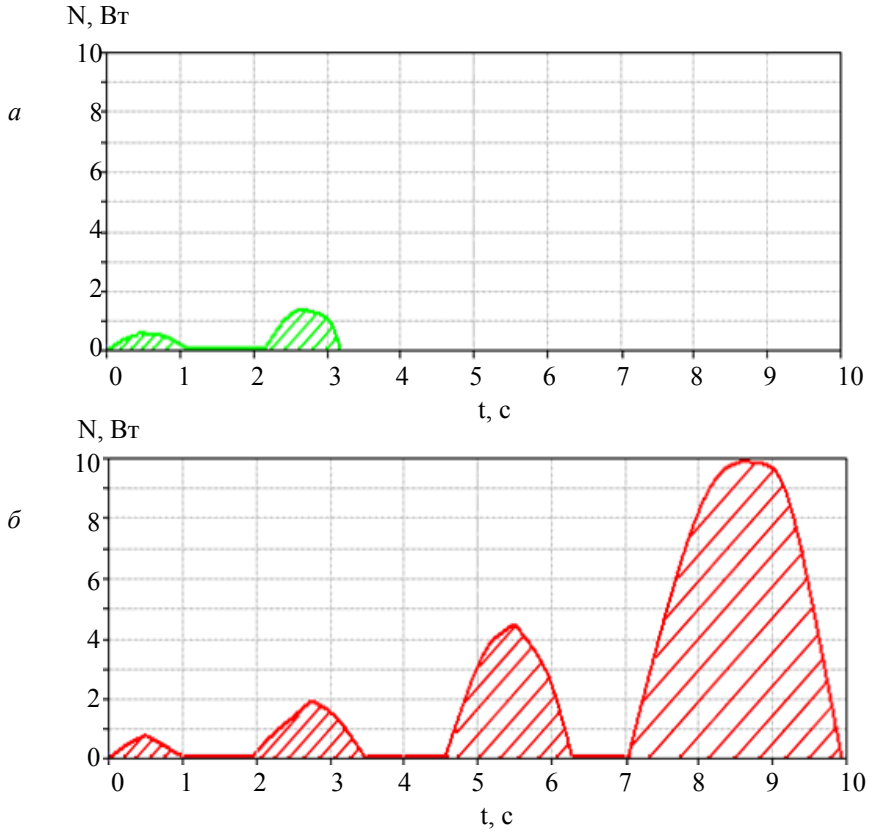


Рис. 3. Результаты ольфактометрического тестирования порога ощущения валерианы в норме (*а*) и при хроническом продуктивном риносинусите (*б*)

шатырь). При этом пневматическая мощность дыхания, затраченная на ощущение одоривектора, определятся как произведение перепада давления на расход воздуха согласно формуле (1). Энергия дыхания определяется интегралом от затраченной пневматической мощности дыхания по времени согласно формуле (2), достигаемой при ощущении одоривектора при исследовании. Результаты ольфактометрического тестирования в зависимости от действия одоривектора позволяют определить пороги ощущения и мощности дыхания. Таким образом, наибольшая мощность дыхания требовалась для ощущения запаха валерианы, меньшая для уксуса и минимальная для нашатырного спирта.

Отдельным вопросом является возможная методическая погрешность метода, свойственная в той или иной мере всем функциональным методам диагностики и связанная с выполнением испытуемым дыхательных циклов со строго нарастающей интенсивностью дыхания и последующим их автоматизированным анализом. Сложность соблюдения такого протокола исследования приводит к необходимост изучения динамических характеристик сигналов расхода воздуха и перепада давления в дыхательных циклах и анализу изменений циклограммы дыхания при ощущении одоривектора, что также будет способствовать повышению объективизации ольфактометрической диагностики.

Выводы

Современные методы диагностики респираторно-обонятельных нарушений должны обеспечивать объективную постановку диагноза на основе точных числовых критериев в рамках концепции доказательной медицины. Так, исследование энергетического показателя дыхания при восприятии запахов представляет собой сложную задачу, объяснение которой лежит в особенностях строения полости носа ввиду высокой сложности ее конфигурации, наличия околоносовых пазух, слизистой оболочки с особенностями ее шероховатости, требующих затрат энергии, расходуемых пациентом на дыхание и преодоление сопротивления воздушному потоку.

Метод, разработанный на основе полученного интегрального показателя, характеризующего энергетические затраты дыхания при ощущении различных одоривекторов, позволяет получить объективную численную информацию о расстройстве обоняния респираторного типа. Установлено, что пороги ощущения при исследовании кондуктивного нарушения носового дыхания существенно (до шести раз) увеличиваются по сравнению с показателями нормы.

Перспективой работы является повышение объективности обследования путем автоматизированного определения значений порогов ощущения на основе анализа дыхательных циклов.

Список литературы

1. *Григорьев В.П., Железнова В.В.* Состояние некоторых физиологических функций слизистой оболочки полости носа до и после воздействия постоянным электрическим током малой силы // Российск. ринология. 2005. № 2. С. 18.

2. *Морозова С.В., Митюк А.М.* Физиологические и клинические аспекты носового дыхания // РМЖ. 2011. № 23. С. 14–15.

3. *Пискунов В.С.* Исследование аэродинамики воздушного потока в полости носа // Российск. ринология. 2000. № 2. С. 12–13.

4. *Есипов А.Л.* О природе кавернозных тел носовых раковин // Архив анатомии. 1982. № 8. С. 68–71.

5. *Домрачев А.А., Афонькин В.Ю.* Об исследовании обонятельного анализатора // Вестник оториноларингологии. 2002. № 2. С. 45–47.

6. *Благовещенская Н.С.* Отоневрологические симптомы и синдромы. М.: Медицина, 1990. 432 с.

7. *Аврунин О.Г., Бых А.И., Семенец В.В.* Обоснование основных медико-технических требований для проектирования многофункционального риноманометра // Сб. научн. тр. 3-й Междунар. научн. конф. «Функциональная компонентная база микро-опто- и наноэлектроники». Харьков: Национальный университет радиоэлектроники, 2010. С. 280–281.

8. *Бых А.И., Силантьєва Т.Г., Аврунин О.Г.* Диагностические возможности современной риноманометрии // Сб. научн. тр. научн.-метод. семинара «Наука и образование». Хмельницкий – Рим: ХНУРЭ, 2011. С. 88–89.

9. Пат. № 91762 Україна, МПК A61B 5/08. Пристрій для тестування носового дихання / Аврунін О. Г., Журавльов А. С., Калашник М. В. та ін.; заявник та патентовласник Харківський нац. ун-т радіоелектроніки. – № a200814356; заявл. 15.12. 08; опубл. 25.08.10. Бюл. № 16.

10. *Смбатян А.С., Вахрушев С.Г.* Диагностика обонятельного анализатора у пациентов с атрофическим ринитом // Российск. оториноларингология. 2016. № 1. С. 88–93.

References

1. Grigor'ev V.P., Zheleznova V.V. (2005). Sostoyanie nekotoryh fiziologicheskih funkcij slizistoj obolochki polosti nosa do i posle vozdejstviya postoyannym ehlektricheskim tokom maloj sily. Rosijsk. rinologiya. 2. 8 [in Russian].

2. Morozova S.V., Mityuk A.M. (2011). Fiziologicheskie i klinicheskie aspekty nosovogo dyhaniya. RMZH. 23. 145.

3. Piskunov V.S. (2000). Issledovanie aehrodinamiki vozdushnogo potoka v polosti nosa. Rossisk. rinologiya. 2. 12–13 [in Russian].

4. Esipov A.L. (1982). O prirode kavernoznyh tel nosovyh rakovin. Arhiv. anatomii. 8. 68–71.

5. Domrachev A.A., Afon'kin V.Y. (2002). Ob issledovanii obonyatel'nogo analizatora. Vestnik otorinolaringologii. 2. 45–47 [in Russian].

6. Blagoveshchenskaya N.S. (1990). Otonevrologicheskie simptomy i sindromy. M.: Medicina. 432 s.[in Russian].

7. Avrunin O.G., Byh A.I., Semenec V.V. (2010). Obosnovanie osnovnyh mediko-tekhnicheskih trebovanij dlya proektirovaniya mnogofunkcional'nogo rinomanometra. Sb. nauchn. tr. 3-j Mezhdunar. nauchnoj konf. «Funkcional'naya komponentnaya baza mikro-opto- i nano-ehlektroniki». Har'kov, HNURE. 280–281 [in Russian].

8. Byh A.I., Silanteva T.G., Avrunin O.G. (2011). Diagnosticheskie vozmozhnosti sovremennoj rinomanometrii. Sb. nauchn. tr. nauchno-metodicheskogo seminara «Nauka i obrazovanie». Hmelnickij – Rim: HNU. 88–89.

9. Avrunin O.G., Zhuravl'ov A.S., Kalashnik M.V., Yashchenko M.I., Semenec' V.V. Pat. № 91762 Ukraïna, MPK A61V 5/08. Pristrij dlya testuvannya nosovogo dihannya zayavnik ta patentovlasnik Harkivs'kij nac. un-t radioelektroniki. – № a200814356; zayavl. 15.12.08; opubl. 25.08.10. Byul. № 16.

10. Smbatyan A.S., Vahrushev S.G. (2016). Diagnostika obonyatel'nogo analizatora u pacientov s atroficheskim rinitom. Rossijsk. otorinolaringologiya. 1. 88–93 [in Russian].

Н.О. Шушляпіна

ЕНЕРГЕТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОСОВОГО ДИХАННЯ ПРИ ПОРУШЕННІ НЮХОВОЇ ФУНКЦІЇ

Розглядаються можливості діагностики нюхових порушень на основі оцінки енергетичних характеристик носового дихання при сприйнятті запахів. Завдяки об'єднанню риноманометрії та ольфактометрії можна судити не лише про якісне або кількісне порушення нюху з урахуванням виміру сили нюху, але й оцінити витрати енергії, що витрачаються пацієнтом на дихання. При цьому важливим аспектом є вивчення впливу на зміну нюхової чутливості різних хронічних захворювань носа і параназальних синусів.

Ключові слова: *енергетичні характеристики носового дихання, нюхові порушення, дихальні порушення.*

N.O. Shushlyapina

ENERGY CHARACTERISTICS OF NASAL BREATHING WITH OLFACTORY FUNCTION DISTURBANCE

The research involves analysis of possibilities diagnostics of olfactory disturbances basing on evaluation of energy characteristics of nasal breathing in olfactory perception. Owing to combination of rhinomanometry and olfactometry it is possible to estimate not only qualitative or quantitative disturbances of olfaction taking into account measurement of olfaction power but also to evaluate the consumption of energy used by a patient for breathing. However, the main aspect is the study of the influence on the change of olfactory sensitivity of various chronic diseases of nose and paranasal sinuses.

Keywords: *energy characteristics of nasal breathing, olfactory disturbances, respiratory disturbances.*

Надійшла до редакції 04.07.17

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

УДК 616.127-005.4-036.11-089.86-078:57.088.6

М.В. Хартанович*, А.А. Хижняк*, Б.М. Тодуров**, Ю.В. Волкова*

**Харьковский национальный медицинский университет*

***ГУ «Институт сердца Министерства здравоохранения Украины», г. Киев*

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Целью исследования было изучение информативности уровней маркёров повреждения миокарда. Течение анестезии и раннего послеоперационного периода было изучено у 40 больных с острым коронарным синдромом, которым было проведено аортокоронарное шунтирование. Определяли концентрации в крови маркёров повреждения миокарда, а также показатели гемодинамики: КДО, КСО, ЧСС, СИ, УИ. Изучали степень связи между уровнями маркёров и показателями гемодинамики. Выявили, что при наличии у больных с острым коронарным синдромом сердечной недостаточности I–IIA наиболее чувствительным маркёром повреждения миокарда является тропонин I. Уровни тропонина I и МВ-фракции КФК отражают степень диастолической дисфункции миокарда. Уровень NT-proBNP-формы натрийуретического пептида отражает состояние систолической функции миокарда, а снижение фракции выброса левого желудочка тесным образом связано с его уровнем.

Ключевые слова: *биохимические маркёры, острый коронарный синдром, аортокоронарное шунтирование.*

Введение

Кардиохирургические вмешательства с искусственным кровообращением, в том числе предпринятые по поводу острого коронарного синдрома, неизбежно сопровождаются ишемическим повреждением миокарда, являющимся в этом случае основной причиной острой сердечной недостаточности [1]. В раннем послеоперационном периоде ишемическое повреждение миокарда может иногда сопровождаться повышением концентрации кардиоспецифических ферментов, таких как МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ), до уровня, характерного для инфаркта миокарда [2–4]. Повышение уровня КФК-МВ более чем в 10 раз является прогностически неблагоприятным признаком [2].

Анализ литературных данных

Сердечная дисфункция сопровождается также повышенным выбросом натрийуретических пептидов [5]. Степень повышения уровня натрийуретических пептидов, прежде всего В-типа, прямо коррелирует с выраженностью сердечной недостаточности (СН) и тяжестью её течения. В особенности это касается такой формы натрийуретических пептидов, как NT-proBNP [6–8].

Информативными маркёрами повреждения миокарда являются и кардиотропонины, в частности тропонин I (TnI) [9]. Тропонин – универсальный маркёр для всей поперечнополосатой мускулатуры белоктонких миофиламентов сократительного аппарата мышечной клетки. Тропониновый комплекс состоит

© *М.В. Хартанович, А.А. Хижняк, Б.М. Тодуров, Ю.В. Волкова, 2017*

из трёх компонентов – TnC, TnT и TnI. Аминокислотная последовательность миокардиального TnC идентична содержащемуся в скелетной мускулатуре, и только компоненты TnT и TnI специфичны для миокарда [9, 10]. В венозной крови тропонины определяются спустя 3 – 5 часов после гибели миокардиоцитов и достигают максимальной концентрации через 12–24 часа [9].

Информативность TnI, КФК-МВ и NT-proBNP подтверждена в 3 – 5 популяционных исследованиях (уровень доказательности А, В). При этом NT-proBNP является не прямым маркёром некроза, а высокочувствительным показателем воспаления, развивающегося при повреждении миокарда, а также при дестабилизации атеросклеротической бляшки [9].

Целью нашего исследования явилось изучение информативности уровней TnI, КФК-МВ и NT-proBNP как маркёров повреждения миокарда у больных, которым выполнено аортокоронарное шунтирование по поводу острого коронарного синдрома.

Материал и методы

Течение анестезии и раннего послеоперационного периода изучено у 40 больных с острым коронарным синдромом, которым было произведено аортокоронарное шунтирование. После коронарографии больные поступали в предоперационную, где после индукции в наркоз (пропофол 1,5–2,0 мг/кг, фентанил 1,5–3,0 мкг/кг, ардуан 0,08 мг/кг) интубировали трахею и начинали искусственную вентиляцию лёгких. С целью предупреждения фибрилляции и достижения коронаролитического эффекта вводили β_1-адреноблокатор метопролола тартрат [(2,3±0,2) мг]. После этого пациентов переводили в операционную. Базис-наркоз – севофлюраном по полузакрытому контуру (1,5–5,0 об%), газоток 3,2–3,7 л/мин, анальгезия – фентанил 3–5 мкг/кг·ч. После наложения на аорту кисетного шва вводили гепарин в дозе 300 ед/кг под контролем activated clotting time (целевой уровень не менее 450 с), и начиналось искусственное кровообращение. Газоток в лёгкие составлял 0,45–0,90 л/мин под PEEP 4 мм H_2O, испаритель севофлюрана подключали к газовой линии АИК (1,5–2,5 об%). По окончании основного этапа операции искусственное кровообращение прекращали, пациента согревали, по достижении температуры тела 34–35°С проводили электрическую дефибрилляцию энергией 10 Дж и начинали инфузию добутамина, дозу которого контролировали по показателям центральной гемодинамики – артериальному давлению, центральному венозному давлению, общему периферическому сосудистому сопротивлению и давлению в левом предсердии (целевой уровень 8–12 мм рт. ст.). Для нормализации общего периферического сосудистого сопротивления использовали норадреналин в дозе 20–200 нг/кг·мин, для обеспечения коронаролитического эффекта – нитроглицерин в дозе 2–4 мкг/кг·мин, для предупреждения фибрилляции – метопролола тартрат (беталок) (5,0±1,6) мг болюсно. Время от индукции в наркоз до перевода пациента из операционной составляло (4,1±0,8) ч.

Исследования проводили на следующих этапах: 1) перед операцией; 2) на выходе из перфузии; 3) перевода в отделение интенсивной терапии; 4) перевода из отделения интенсивной терапии. На этих этапах определяли концентрации в крови TnI, КФК-МВ и NT-proBNP. Фиксировали также такие показатели центральной гемодинамики, внутрисердечной гемодинамики, как конечный диастолический объём (КДО) и конечный систолический объём (КСО) левого желудочка и частоту сердечных сокращений (ЧСС), по которым рассчитывали фракцию выброса (ФВ) левого желудочка, ударный индекс (УИ) и сердечный индекс (СИ). Изучали степень связи между уровнями маркёров повреждения миокарда и показателями центральной гемодинамики.

Результаты

Данные определения уровней маркёров повреждения миокарда на этапах исследования показаны на рис. 1, динамика показателей центральной гемодинамики – на рис. 2.

Исходные перед операцией показатели центральной гемодинамики свидетельствуют о наличии у обследованных пациентов признаков СН. ФВ находилась на уровне (49,9±7,9)%, в пределах нормы (не менее 55%) она оставалась у (27,5±7,1)% пациентов. УИ перед операцией составлял (28,5±7,7) мл/м^2, и только у (12,5±5,2)% больных он был не ниже нормы (40 мл/м^2). СИ также в среднем был понижен и составлял (2,21±0,60) л/мин·м^2, не ниже нормы (2,5 л/мин·м^2) был зафиксирован у (25,0±6,8) % больных.

Концентрация TnI перед операцией составляла (2,83±1,13) нг/мл, что выше нормы почти в 10 раз. Уровень TnI находился на этом этапе в обратной средней степени выражен-

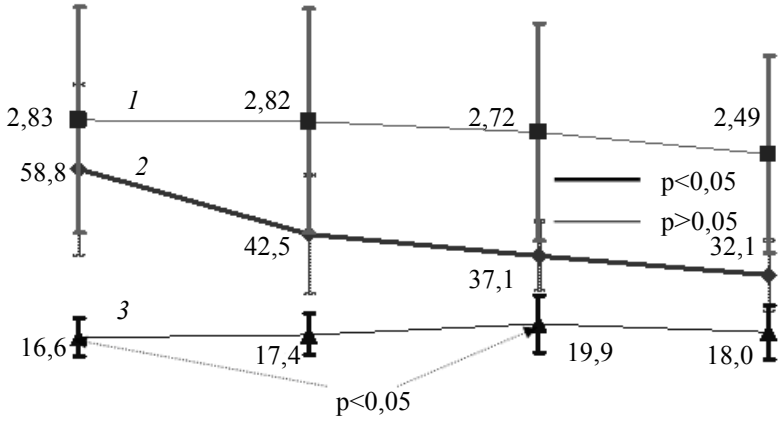


Рис.1. Динамика уровней маркёров повреждения миокарда у больных с острым коронарным синдромом при выполнении аортокоронарного шунтирования:
1 – TnI, нг/мл; *2* – NT-proBNP, пг/мл; *3* – КФК-МВ, Ме/л

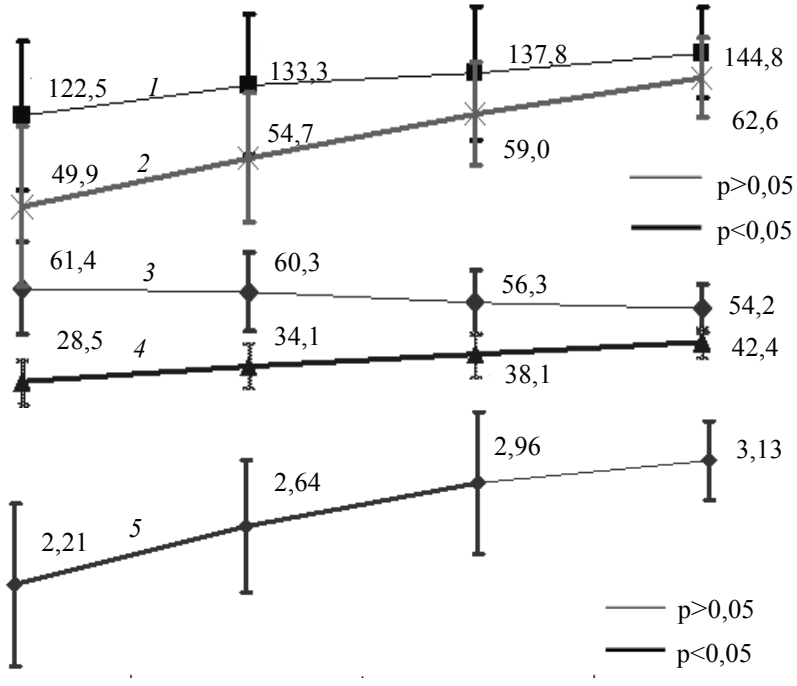


Рис.2. Динамика показателей центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом при выполнении аортокоронарного шунтирования:
1 – КДО, мл; *2* – ФВ, %; *3* – КСО, мл; *4* – УИ, мл/м^2; *5* – СИ, л/мин·м^2

ности корреляционной зависимости от КДО, r=0,57±0,11. Статистически значимой зависимости КСО от TnI не выявлено. Между ФВ и TnI выявлена слабая отрицательная связь, r=0,31±0,14, однако с УИ и СИ TnI был связан тесно, r = 0,71±0,08 и r = 0,74±0,07 соответственно (рис. 3).

Концентрация NT-proBNP перед операцией составляла (58,8±21,4) пг/мл, что находится в пределах нормы (только у двух больных этот показатель превышал норму, составляя 102 и 130 пг/мл). В отличие от TnI, NT-proBNP никак не был связан с КДО (r = 0,07±0,16), зато его связь с КСО была средней выраженности (r = 0,43±0,13), а с УИ и СИ также была средней степени выраженности (r = 0,55±0,11 и 0,54±0,11 соответственно). Сильнее всего из всех изученных по-

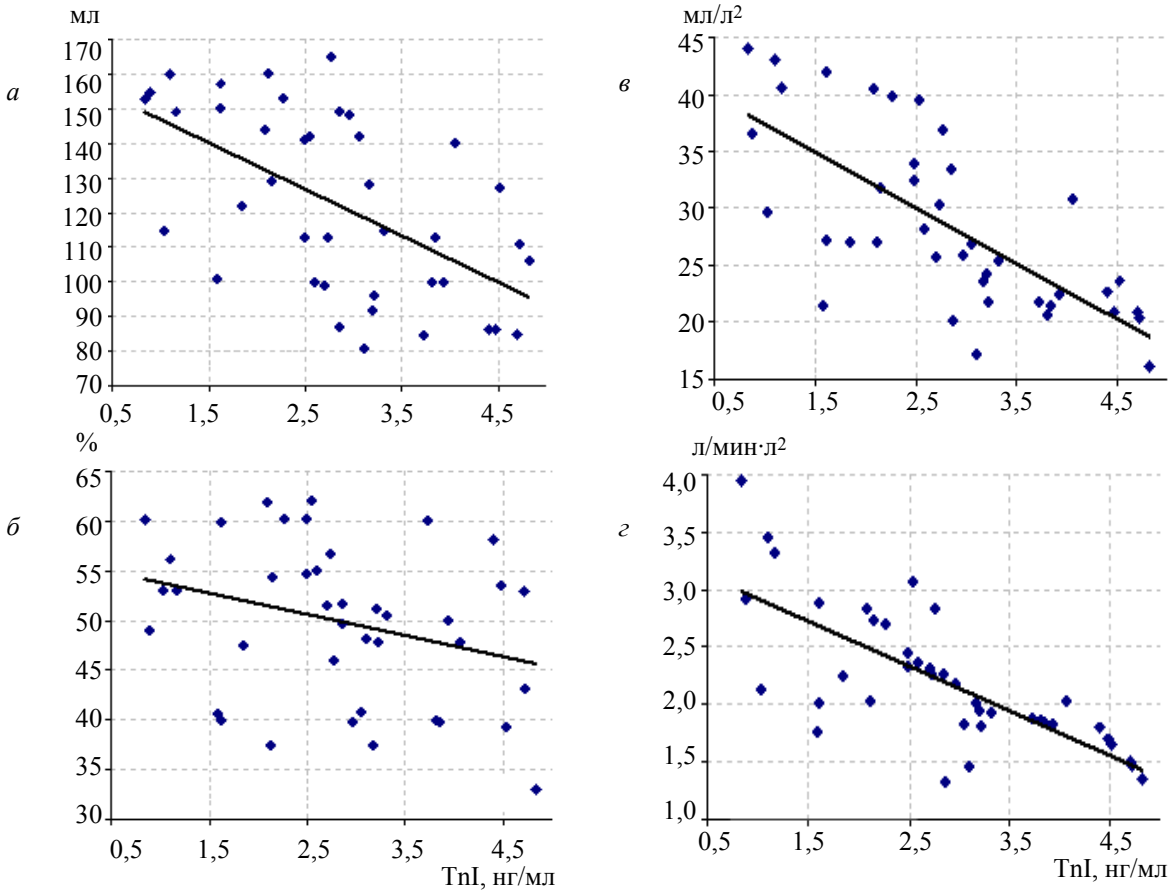


Рис. 3. Связь показателей центральной гемодинамики с уровнем TnI до выполнения аортокоронарного шунтирования больным с острым коронарным синдромом:
а – КДО; *б* – ФВ; *в* – УИ; *г* – СИ

казателей центральной гемодинамики NT-proBNP был связан с ФВ, r = 0,78±0,06 (рис. 4).

Исходный уровень КФК-МВ составлял (16,6±4,7) МЕ/л, у всех пациентов он оставался в пределах нормы. Характер связи КФК-МЛ с КДО и КСО был таким же, как и у TnI, а именно коэффициент корреляции уровней КФК-МВ и КДО составлял 0,62±0,10, тогда как с КСО статистически значимой связи не обнаружено (r = 0,24±0,15). С ФВ у КФК-МВ связь оказалась средней силы (r = 0,42±0,13), но с УИ и СИ зависимость была тесной, для обоих показателей r = 0,76±0,06 (рис. 5).

На выходе из перфузии начиналась инфузия добутамина, скорость которой была равна (6,5±2,3) мг/кг·мин. На этом фоне достоверных изменений КДО и КСО не произошло, но благодаря разнонаправленности их изменений КДО повысился до (133,3± 25,0) мл, а КСО понизился до (60,3±14,0) мл; повышение ФВ, УИ и СИ оказалось статистически значимым: ФВ возросла до (54,7± 6,4) %, у (55±7,9) % больных она была не ниже нормы), УИ увеличился до (34,1± 7,9) мл/м^2, у (27,5±7,1)% он достиг нижней границы нормы или превысил её, а СИ до (2,64±0,49) л/мин·м^2, у (57,5±7,8) % он был не ниже нормы ($p<0,01$) по сравнению с исходным уровнем для всех показателей.

Концентрация TnI на выходе из перфузии не изменилась, как и сила его связи с изученными показателями центральной гемодинамики. Коэффициенты корреляции с КДО, КСО, ФВ, УИ и СИ были равны 0,61±0,10; 0,29±0,14; 0,32±0,14; 0,72±0,08 и 0,75±0,07 соответственно.

Уровень NT-proBNP на этом же этапе статистически значимо снизился до (42,5± 14,8) пг/мл ($p<0,01$) по сравнению с исходной величиной и у всех пациентов был в пределах нормы. Сила связи КДО с этим показателем не изменилась, но остальные изученные показатели центральной гемодинамики стали зависеть от него меньше. Коэффициенты корреляции уровня NT-proBNP с КСО, ФВ, УИ и СИ уменьшились соответственно до 0,33±0,14; 0,64±0,09; 0,42±0,13 и 0,39±0,13.

Активность КФК-МВ на выходе из перфузии не изменилась, составив (17,4±5,3) МЕ/л.

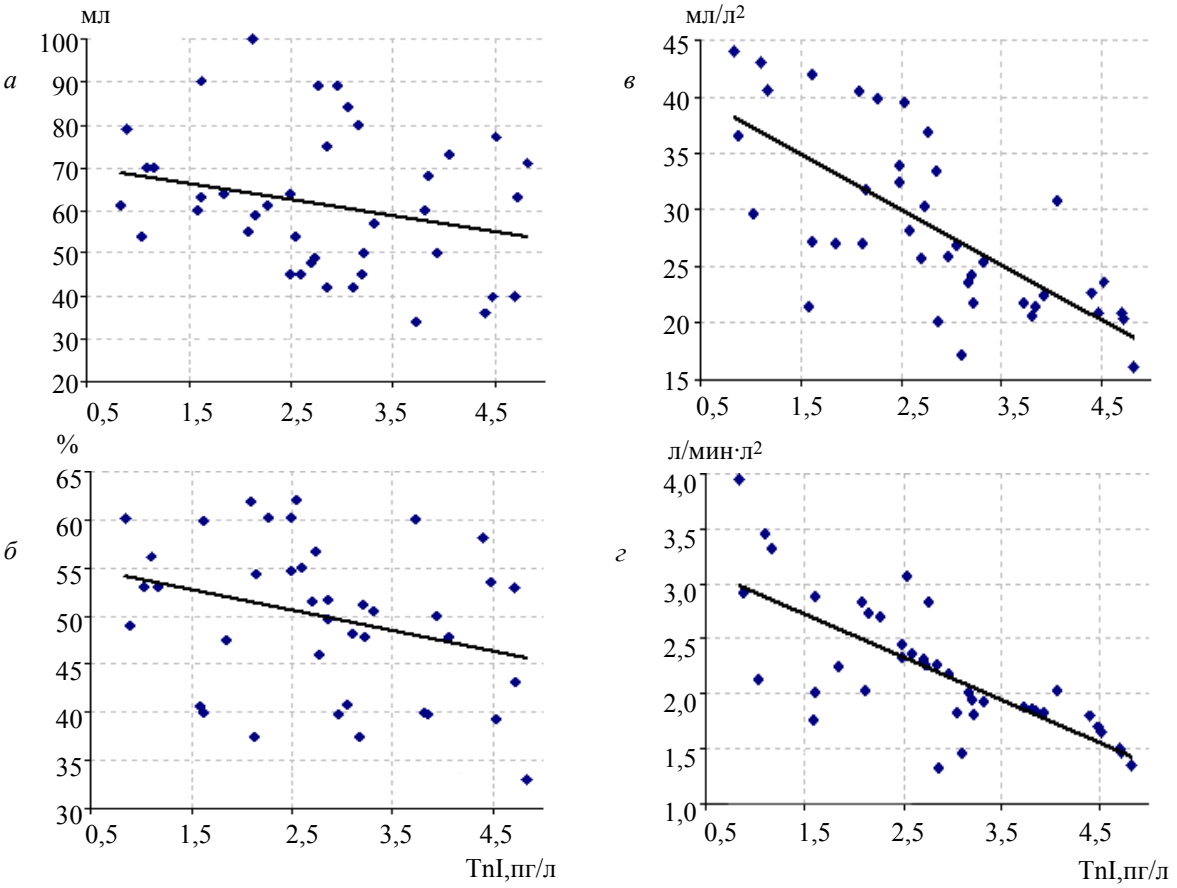


Рис. 4. Связь показателей центральной гемодинамики с уровнем NT-proBNP до выполнения аортокоронарного шунтирования больным с острым коронарным синдромом:
а – КДО; *б* – ФВ; *в* – УИ; *г* – СИ

Выраженность её связи с КДО и КСО осталась прежней (r = 0,61±0,10 и 0,26±0,15 соответственно), а с ФВ, УИ и СИ несколько уменьшилась до r = 0,36±0,14; 0,70±0,08 и 0,67±0,09 соответственно.

Результаты изучения влияния исходного уровня маркёров повреждения миокарда на необходимую дозу добутамина показали, что наибольшая сила положительной корреляционной зависимости с потребностью в добутамине обнаружена у TnI, r = 0,69±0,08. Нескоколько слабее она была у КФК-МВ, r=0,65±0,09. Ниже средней была сила связи между дозой добутамина и уровнем NT-proBNP, r = 0,46±0,12 (рис. 6).

Перед переводом пациентов в отделение интенсивной терапии инфузия добутамина продолжалась, её скорость уменьшилась до (5,3±1,9) мкг/кг·мин. На этом этапе КДО повысился до (137,8±23,6) мл и стал достоверно выше исходного уровня (p<0,01), а КСО недостоверно уменьшился до (56,3±11,3) мл. Благодаря этим изменениям, ФВ достоверно увеличилась до (59,0±5,2) % (p<0,01), УИ – до (38,1±7,7) мл/м2 (p<0,03), а СИ – до (2,96±0,52) л/мин·м2 (p < 0,01). Больных с оптимизировавшейся ФВ было (80,0±6,3) %, оптимизировавшимся УИ – (47,5±7,9) %, СИ – (75,0±6,8) %.

Уровень TnI и на этом этапе достоверно не изменился, составив (2,72±1,12) нг/мл, а коэффициент его корреляции с КДО оставался на среднем уровне (r = 0,57±0,11). Связь TnI с КСО по-прежнему отсутствовала, с ФВ оставалась низкой (r = 0,34±0,14), а с УИ и СИ – выраженной (соответственно 0,67±0,09 и 0,72±0,08).

Содержание в крови NT-proBNP продолжало снижаться и достигло уровня (37,1± 8,7) пг/мл (p = 0,049 по сравнению с предыдущим этапом). Зависимость КДО от уровня NT-proBNP по-прежнему отсутствовала, исчезла она и в отношении КСО. Влияние концентрации NT-proBNP на ФВ, УИ и СИ возросло, коэффициенты корреляции составили соответственно 0,74±0,07; 0,55±0,11 и 0,51±0,12.

КФК-МВ перед переводом в ОИТ повысилась до (19,9±7,2) МЕ/л, что достоверно превышало исходный уровень (p<0,02). Выраженность связи уровня КФК-МВ с КДО,

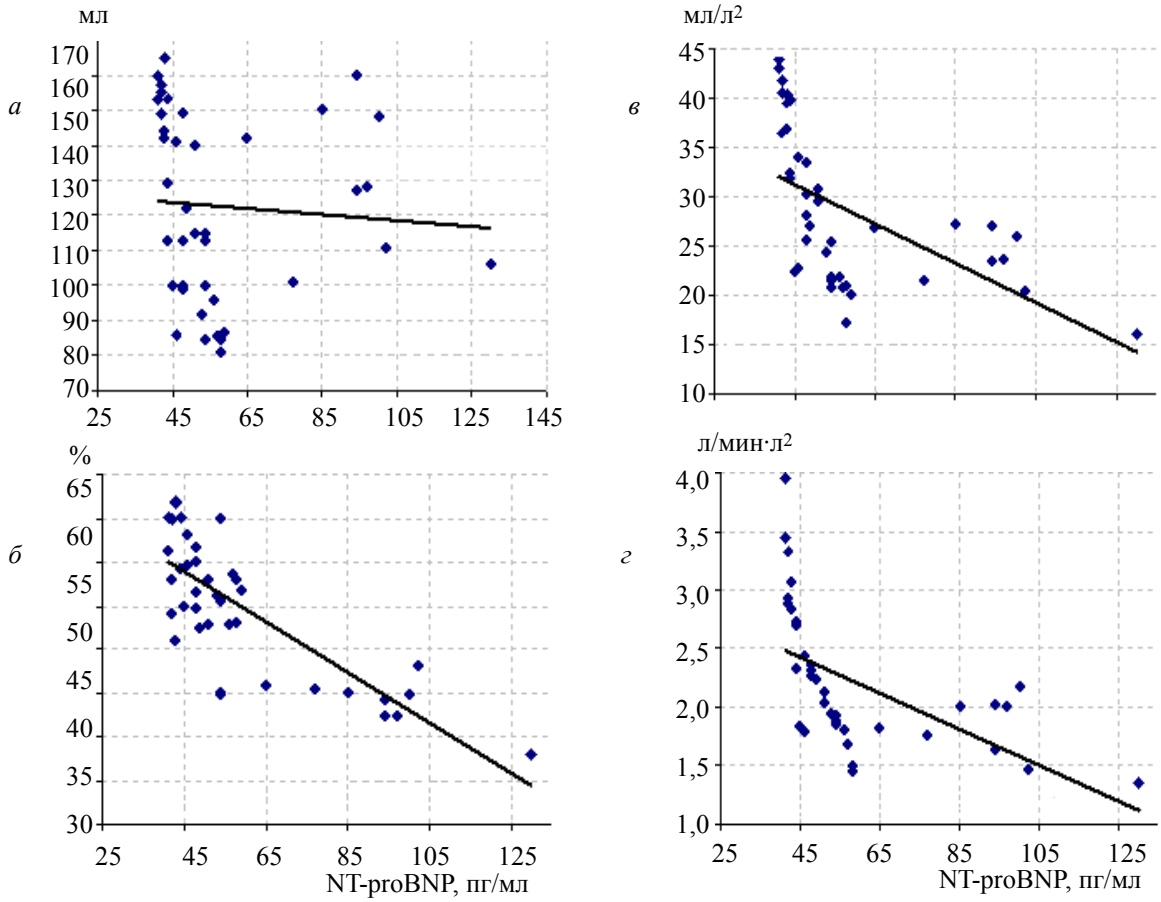


Рис. 5. Связь показателей центральной гемодинамики с уровнем КФК-МВ до выполнения аортокоронарного шунтирования больным с острым коронарным синдромом:
а – КДО; *б* – ФВ; *в* – УИ; *г* – СИ

КСО, ФВ, УИ и СИ существенно не изменилась. Исходные уровни маркёров повреждения миокарда на этом этапе уже в меньшей степени влияли на скорость инфузии добутамина (рис. 7).

Перед переводом больных из ОИТ, когда инфузия добутамина была прекращена, КДО недостоверно возрос до (144,8±15,7) мл, продолжая статистически значимо превышать исходный уровень и оставаясь в пределах нормальных величин. КСО продолжал снижаться и достиг уровня (54,2±8,6) мл, что стало достоверно ниже исходной величины ($p<0,02$). ФВ на этом этапе возросла до (62,5±3,9) %, при этом только у одного больного она была равна 51%, у остальных – не ниже 55%. УИ достиг величины (42,4±5,5)%, не ниже нормы он был у (80,0±6,3) %, СИ нормализовался у (95,0±3,4)% пациентов, составив в среднем (3,13±0,29) л/мин·м^2.

Содержание TnI на этом этапе тоже существенно не изменилось, превышая норму у всех пациентов и составляя в среднем (2,49±0,98) нг/мл. Статистически значимой сохранилась связь TnI с УИ и СИ (соответственно 0,67±0,09 и 0,72±0,08).

Содержание NT-proBNP продолжало достоверно снижаться, достигнув уровня (32,1±8,8) пг/мл. Наиболее выраженной оставалась его связь с ФВ (0,58±0,10), УИ (0,50±0,12) и СИ (0,40±0,13).

Активность КФК-МВ была в пределах нормы у (90,0±4,7)% больных и составляла (18,0±6,7) МЕ/л. Сохранилась её сильная связь с КДО (0,70±0,08), УИ (0,74±0,07) и СИ (0,66±0,09).

Обсуждение результатов

У большинства больных с острым коронарным синдромом, поступивших для выполнения аортального шунтирования, имела место СН, что проявлялось снижением ФВ, УИ и СИ. Анамнестически и лабораторно причиной СН было ишемическое повреждение миокарда. Содержание в крови TnI было повышено у всех пациентов, однако уровень NT-proBNP ни у одного не превышал нормы, а КФК-МВ – только у одного. Поскольку клинически тяжесть СН у обследован-

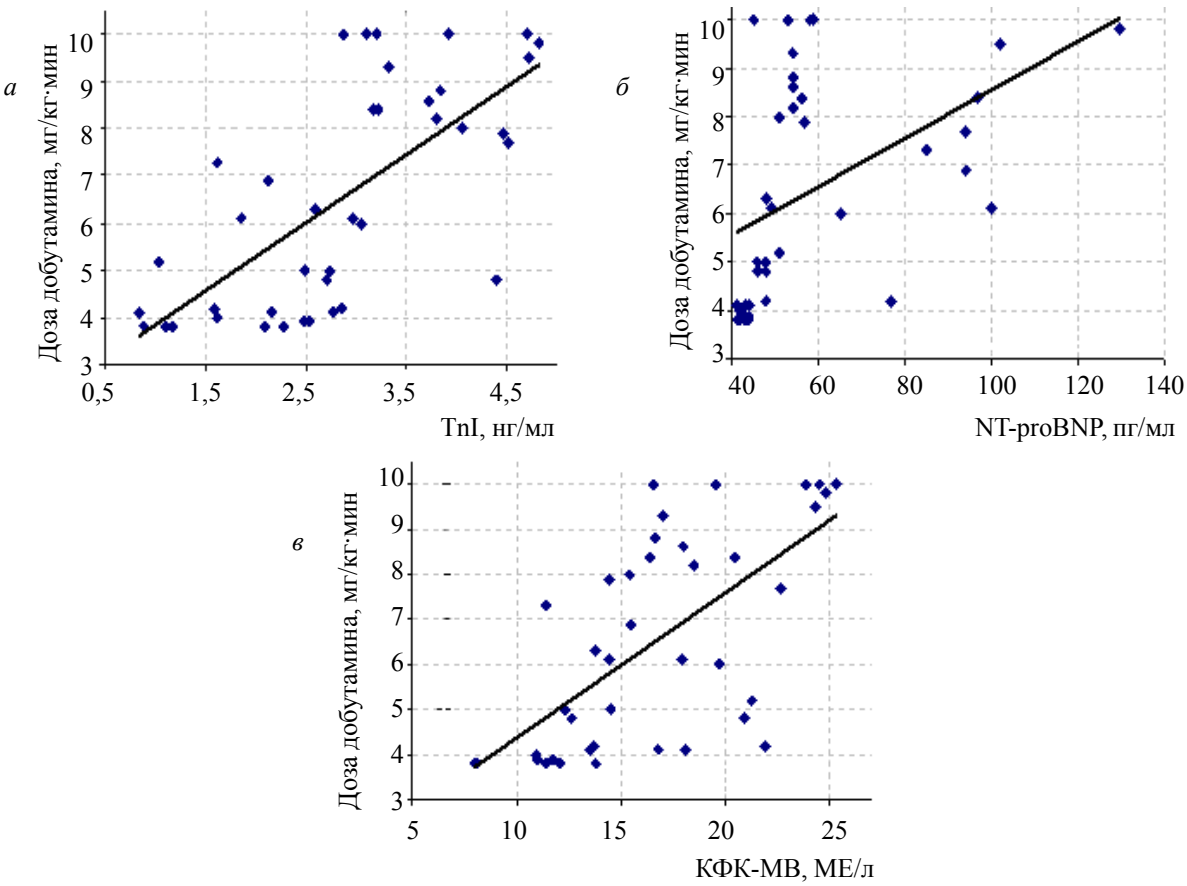


Рис. 6. Связь исходных уровней маркёров повреждения миокарда с потребностью в добутамине на выходе из перфузии после выполнения аортокоронарного шунтирования больным с острым коронарным синдромом:
а – TnI; *б* – NT-proBNP; *в* – КФК-МВ

ных пациентов не была крайней степени выраженности (CHI-IIA), то можно заключить, что уровень TnI является наиболее чувствительным из изученных маркёров повреждения миокарда. Тем не менее, уровни всех маркёров повреждения миокарда более или менее тесно коррелировали с теми или иными показателями центральной гемодинамики. TnI и КФК-МВ сильнее всего были связаны с СИ, УИ и КДО (в порядке уменьшения силы связи), тогда как NT-proBNP более всего сказывался на уровне ФВ, поэтому можно предположить, что при более выраженной СН вследствие более серьёзного повреждения миокарда уровни NT-proBNP и КФК-МВ также окажутся повышенными. Отрицательная корреляционная связь TnI и КФК-МВ с КДО может означать, что эти маркёры повреждения миокарда отражают степень диастолической дисфункции миокарда.

По завершении основного этапа операции, согревания больного и выполнения электрического разряда энергией 10 Дж начиналась инфузия добутамина. Разнонаправленные недостоверные изменения КДО и КСО приводили к достоверному росту ФВ, УИ и СИ, однако связь этих показателей с TnI существенно не менялась, а с NT-proBNP и КФК-МВ несколько ослабевала, что говорит, с одной стороны, о том, что TnI не только чувствительный, но также и инертный маркёр повреждения миокарда (это подтверждается и его практически неизменным уровнем в течение всего исследования), с другой – что добутамин влияет на сократительную способность миокарда, не вмешиваясь в механизмы повреждения миокарда. Поскольку, по нашим данным, TnI оказался наиболее чувствительным маркёром повреждения миокарда, объяснимой является и положительная связь его уровня с потребностью в добутамине.

К концу исследования количество пациентов с нормализовавшимися показателями центральной гемодинамики значительно воз-

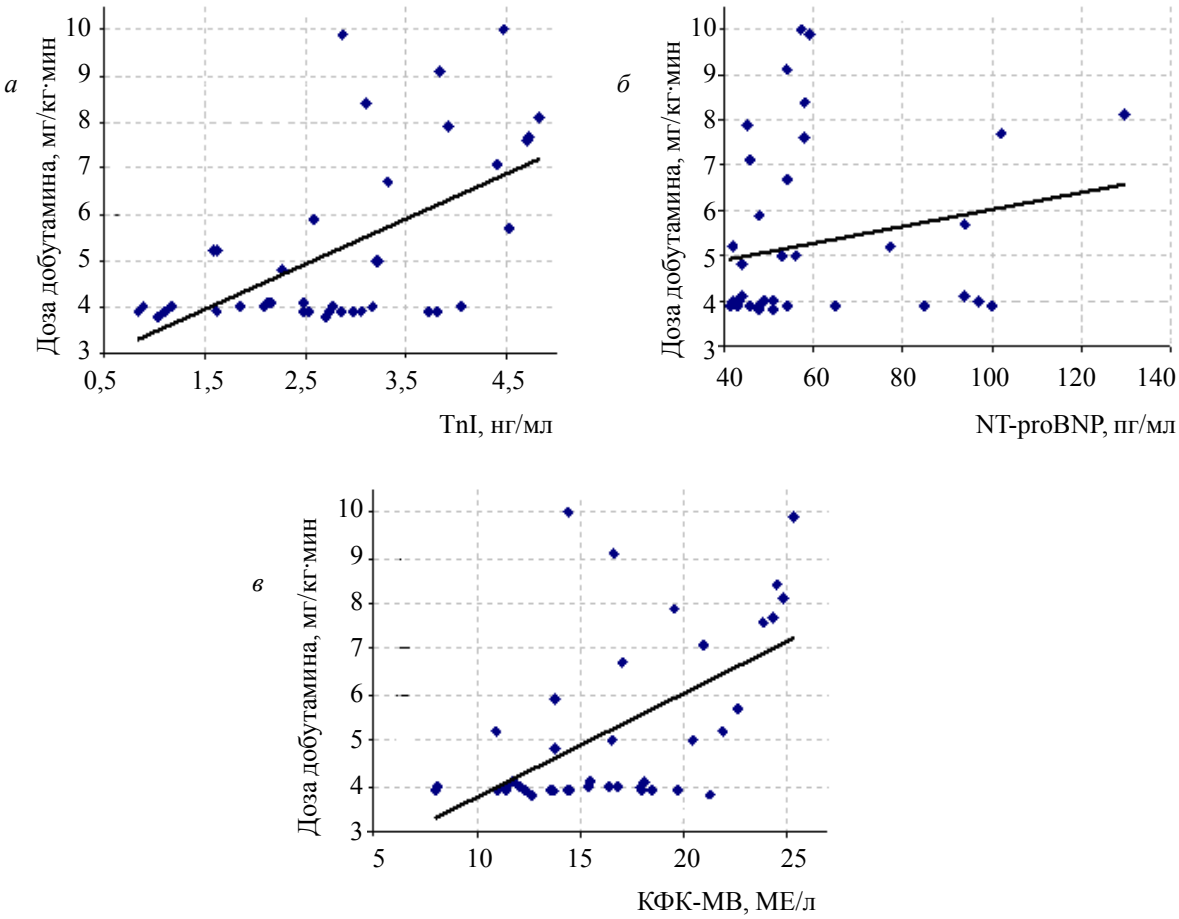


Рис. 7. Связь исходных уровней маркёров повреждения миокарда с потребностью в добутамине перед переводом в отделение интенсивной терапии после выполнения аортокоронарного шунтирования больным с острым коронарным синдромом:
а – TnI; *б* – NT-proBNP; *в* – КФК-МВ

росло, а ФВ и СИ нормализовались практически у всех больных, тогда как уровень TnI не нормализовался ни у одного обследованного пациента. NT-proBNP оставался в пределах нормы у всех больных в течение всего периода исследования, а КФК-МВ – у (80±6,3)–(90,0±4,7)%. При этом связи маркёров повреждения миокарда с показателями центральной гемодинамики и дозой добутамина ослабевали, то есть состояние кровообращения в большей степени определялось проведённым лечением. Улучшение показателей центральной гемодинамики происходило на фоне постепенного увеличения КДО и снижения КСО, то есть лечебному воздействию подвергалась как систолическая, так и диастолическая функция сердца.

Выводы

1. При наличии у больных с острым коронарным синдромом сердечной недостаточности (CHI–IIA) наиболее чувствительным маркёром повреждения миокарда является тропонин I, при этом его повышенный уровень сохраняется не менее трёх суток.
2. Уровни тропонина I и МВ-фракции КФК отражают степень диастолической дисфункции миокарда.
3. Уровень NT-proBNP-формы натрийуретического пептида отражает состояние систолической функции миокарда.
4. Снижение фракции выброса левого желудочка тесным образом связано с уровнем NT-proBNP-формы натрийуретического пептида.

Список литературы

1. *London M.J., Mittnacht A.J., Kaplan J.A.* Anesthesia for myocardial revascularization // Kaplan's Cardiac Anesthesia, ed by Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.L., Konstadt S.N., 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006. P. 585–644.

2. Chaitman B.R. A review of the GUARDIAN trial results: Clinical implications and the significance of elevated perioperative CK-MB on 6-month survival // J. Card. Surg. 2003. V. 18 (Suppl. 1). P. 13–14.

3. *Erhardt L.R.* Guard during Ischemia Against Necrosis (GUARDIAN) trial in acute coronary syndromes // Am. J. Cardiol. 1999. V. 83. P. 23–27.

4. *Theroux P., Chaitman B.R., Danchin N. et al.* Ingibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations. Main results of the GUARDIAN trial. GUARD during Ischemia Against Necrosis (GUARDIAN) Investigators // Circulation. 2000. V. 102. P. 3032–3036.

5. *Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M.* Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects // Eur. J. Heart Failure. 2004. V. 6. P. 261–268.

6. *Kazanegra R., Cheng V., Garcia A. et al.* A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study // J.Card. Failure. 2001. V. 7. P. 21–29.

7. *De Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H.* B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease // Lancet. 2003. V. 362, P. 316–322.

8. *Gardner R.S., Henderson G., McDonagh T.A.* The prognostic use of right heart catheterization data in patients with advanced heart failure: how relevant are invasive procedures in the risk stratification of advanced heart failure in the era of neurohormones // J. Heart and Lung Transplantation. 2005. V. 24. P. 303–309.

9. *Островский О.В., Ткачёва В.В., Островская В.О.* Лабораторные маркёры повреждения миокарда в современной кардиологии // Лаборатория. 2013. № 2. С. 31–37.

10. *Bevilacqua M.* Endothelial cell – leukocyte adhesion molecules // Ann. Rev. Immunol. 1993. V. 11. P. 767–773.

References

1. London M.J., Mittnacht A.J., Kaplan J.A. (2006). Anesthesia for myocardial revascularisation, In Kaplan's Cardiac Anesthesia, ed by Kaplan J.A., Reich D.L., Lake C.L., Konstadt S.N., 5th ed., Philadelphia, Saunders Elsevier, 585–644.

2. Chaitman B.R. (2003). A review of the GUARDIAN trial results: Clinical implications and the significance of elevated perioperative CK-MB on 6-month survival // J. Card. Surg., 18 (Suppl. 1), 13–14.

3. Erhardt L.R. (1999). Guard during Ischemia Against Necrosis (GUARDIAN) trial in acute coronary syndromes. Am. J. Cardiol., 83. P. 23–27.

4. Theroux P., Chaitman B.R., Danchin N. et al. (2000). Ingibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations. Main results of the GUARDIAN trial. GUARD during Ischemia Against Necrosis (GUARDIAN) Investigators. Circulation, 2, 3032–3036.

5. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. (2004). Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects // Eur. J. Heart Failure, 6, 261–268.

6. Kazanegra R., Cheng V., Garcia A. et al. (2001). A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study // J. Card. Failure. 7, 21–29.

7. De Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H.(2003). B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet. V. 362, 316–322.

8. Gardner R.S., Henderson G., McDonagh T.A. (2005). The prognostic use of right heart catheterization data in patients with advanced heart failure: how relevant are invasive procedures in the risk stratification of advanced heart failure in the era of neurohormones // J. Heart and Lung Transplantation. 24, 303–309.

9. Ostrovskiy O.V., Tkacheva V.V., Ostrovskaya V.O. (2013). Laboratornye markery povrezhdeniya miokarda v sovremennoy kardiologii // Laboratoriya. 2, 31–37 [in Russian].

10. Bevilacqua M. (1993). Endothelial cell – leukocyte adhesion molecules. Ann. Rev. Immunol. 11, 767–773.

М.В. Хартанович, А.А. Хижняк, Б.М. Тодуров, Ю.В. Волкова

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТУВАННІ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Метою нашого дослідження було вивчення інформативності рівнів маркерів пошкодження міокарда. Перебіг анестезії та раннього післяопераційного періоду вивчали у 40 хворих з гострим коронарним синдромом, яким було виконано аортокоронарне шунтування. Визначали концентрації в крові маркерів пошкоджень міокарда, а також показники гемодинаміки. Вивчали ступінь зв'язку між рівнями маркерів і показниками гемодинаміки. Виявили, що при наявності у хворих з гострим коронарним синдромом серцевої недостатності I–IIA найбільш чутливим маркером пошкодження міокарда є тропонін I. Рівні тропоніну I і МВ-фракції КФК відображають ступінь діастолічної дисфункції міокарда. Рівень NT-proBNP-форми натрійуретичного пептиду відображає стан систолічної функції міокарда, а зниження фракції викиду лівого шлуночка тісно пов'язано з його рівнем.

Ключові слова: *біохімічні маркери, гострий коронарний синдром, аортокоронарне шунтування.*

M.V. Khartanovich, A.A. Khizhnyak, B.M. Todurov, J.V. Volkova

BIOCHEMICAL MARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE IN PATIENTS AT ACUTE CORONARY SYNDROME AT CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

The purpose of our examination was to study the informativeness of levels markers of myocardial damage. The process of anesthesia and early postoperative period was studied in 40 patients with acute coronary syndrome, in which was held coronary artery bypass graft. Blood concentrations of markers of myocardial damage and indicators of hemodynamics were determined. The degree of communication between marker levels and hemodynamic indices was studied. It was found that in patients with acute coronary syndrome with heart failure, the most sensitive marker of myocardial damage is troponin I. The levels of troponin I and CFK-MB reflect the degree of the diastolic dysfunction of myocardium. The levels of NT-proBNP reflect the state of the systolic function of myocardium, while the reduction of the cardiac output is closely related to its level.

Keywords: *biochemical markers, acute coronary syndrome, cardiopulmonary bypass grafting.*

Надійшла до редакції 15.09.17

УДК [617.51+616.831] -001-07-037

К.Ю. Шарлай

Харківський національний медичний університет

ТЯЖКА ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА: ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗ ВИЖИВАННЯ

Виконано аналіз показників у 80 постраждалих з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою, які після проведеної краніотомії перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Виявлено, що основними показниками, які впливають на ймовірність виживання хворих, є вік, наявність супутньої патології, рівень порушення свідомості по шкалі ком Глазго, величина зміщення серединних структур головного мозку по магніторезонансній КТ і необхідність в застосуванні симпатоміметичної підтримки; низький рівень загального білка, високий рівень креатиніну і збільшення активованого часткового тромбопластичного часу. Особливу увагу звертає на себе застосування аналгоседації як важливого компонента післяопераційної інтенсивної терапії у хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою.

Ключові слова: *тяжка черепно-мозкова травма, фактори ризику, прогноз виживання, аналогоседація.*

Вступ

Тяжка черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з основних причин смертності та інвалідизації людей молодого і середнього віку. Висока частота і летальність даної патології роблять її однією з найбільш важливих медичних і соціальних проблем. Основні причинно-наслідкові зв'язки, які визначають розвиток, тяжкість і результати тяжкої ЧМТ, закладаються в гострому періоді травматичної хвороби, що триває перші дві доби після травми. Саме цей період є патогенетично найважливішим. Але існують фактори ризику, які можуть впливати на тяжкість перебігу ЧМТ, різко погіршуючи прогноз виживання пацієнтів, якість їх подальшого життя та збільшуючи летальність. Тому необхідно виявити можливу наявність даних факторів, враховуючи клінічні, лабораторні та інструментальні показники, для подальшого розрахунку прогнозу виживання, а також використання їх для корекції тактики ведення хворого.

Аналіз літературних даних

ЧМТ становить майже 40% у структурі всіх видів механічного ушкодження. Летальність при тяжкій ЧМТ, незважаючи на досягнення сучасної медицини, залишається високою [1].

За даними ВООЗ, щорічно у світі отримують ЧМТ більше 10 млн чоловік, із них 250–300 тис. вмирають. В Європі ЧМТ є основною причиною смерті хворих у віці до 35 років. В Україні частота ЧМТ у різних регіонах останнім часом становить від 2,3 до 6,0%, у середньому 4,0–4,2%. Фактично протягом 10–15 років частота збільшилася майже в 2 рази. Залежно від патогенезу виділяють первинне і вторинне ушкодження головного мозку. Вторинне ушкодження, накладаючись на первинне, істотно ускладнює перебіг ЧМТ [2].

Дослідження зарубіжних авторів показують, що серед постраждалих з ЧМТ різного ступеня тяжкості близько 30% гинуть на догоспітальному етапі, з числа госпіталізованих від 20 до 30% помирають у стаціонарі, і ще 10–20% залишаються глибокими інвалідами. Тільки 50–60% виписаних хворих повністю відновлюються або зберігають негрубі неврологічні порушення [3].

Частину хворих з ЧМТ становлять пацієнти літнього і старечого віку. Перебіг ЧМТ у літньому віці має ряд особливостей, обумовлених наявністю інволюційних змін організму і супутніх соматичних захворювань [4].

Вільнорадикальні процеси об'єктивно характеризують тяжкість патологічного процесу і фізіологічної напруги травмованого мозку. Відомо, що в міру активації вільнорадика-

© *К.Ю. Шарлай, 2017*

льних процесів і збільшення швидкості генерації продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) наростає ступінь дезінтегративних перетворень мембранних структур клітин, суттєво порушується їх функція [5]. Цей процес може бути причиною більш важкого перебігу ЧМТ [6]. Крім того, маркери системної запальної відповіді, які супроводжують клінічний перебіг ЧМТ в більшості випадків, посилюють розвиток синдрому поліорганної недостатності, що призводить до зростання смертності [7–10].

В інтенсивній терапії тяжкої ЧМТ аналгоседація є важливою складовою [11–13]. До її завдань належать забезпечення адекватного рівня аналгезії-анксіолізису-амнезії, зменшення метаболічної і гормональної стрес-відповіді, адаптація до штучної вентиляції легенів, запобігання підвищенню внутрішньочерепного тиску, зменшення доз міорелаксантів, профілактика судом тощо [14, 15]. Незважаючи на значну роль цього компонента в комплексі інтенсивної терапії пацієнтів з тяжкою ЧМТ, поки що рекомендації з проведення аналгоседації є суперечливими [16].

З огляду на клініко-патогенетичні особливості перебігу тяжкої ЧМТ, вплив різних компонентів інтенсивної терапії на прогноз і показник летальності необхідним є вивчення клінічних, лабораторних та інструментальних показників і виявлення факторів ризику, які впливають на прогноз виживання хворих з тяжкою ЧМТ, що і стало метою нашого дослідження.

Матеріал і методи

На підставі комплексного когортного відкритого проспективного дослідження був проведений аналіз даних показників 80 постраждалих з ізольованою тяжкою ЧМТ, які після проведеної краніотомії перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. А.І. Мещанінова в 2015–2016 рр.

При обробці анамнестичних даних, клініко-лабораторних та інструментальних показників акцент ставився на точки контролю при надходженні пацієнтів до лікарні. Використовуючи кореляційний аналіз та оцінку достовірності відмінностей за допомогою t-критерію Стьюдента, провели пошук важливих діагностичних маркерів, які могли б впливати на прогноз виживання хворих з тяжкою ЧМТ.

Для порівняння груп хворих з ізольованою тяжкою ЧМТ були проаналізовані наступні показники: вік, стать, рівень порушення свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ), зміщення серединних структур головного мозку за результатами магніторезонансної КТ, наявність супутньої патології, застосування симпатоміметичної терапії, а також лабораторні показники (рівень загального білка, аланінамінотрансферази, креатиніну, глюкози, гемоглобіну, активованого часткового тромбопластичного часу). Оцінювалися дані проведеної аналгоседації: тривалість седації, тривалість штучної вентиляції легень і знаходження пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Результати та їх обговорення

З 80 пацієнтів з ізольованою тяжкою ЧМТ 35 померли, вижило 45 хворих. Загальна характеристика когорти наведена в табл. 1.

При порівнянні не було знайдено достовірних відмінностей між групами, що вижили і що померли, за статтю (p>0,05); істотно від-

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою (n=80)

Показник	Вижили (n=45)	Померли (n=35)	p
Вік, років	48,4±16,7	57,8±13,7	<0,05
Стать	38 (87%)	86 (87,5%)	>0,05
чол.	6 (13%)	5 (14%)	
жін.			
Супутня патологія			<0,05
є	26 (58%)	31 (89%)	
немає	19 (42%)	4 (11%)	
ШКГ, балів	11,3±1,4	7,4±2,3	<0,05
Зміщення серединних структур головного мозку ЯМРТ, мм	4,0±3,1	7,4±7,3	<0,05
Використання симпатоміметичної терапії			
так	8 (18%)	29 (83%)	
ні	37(82%)	6(17%)	<0,05

різнявся середній вік в групах: (48,4±16,7) року у тих, що вижили, і (57,8±13,7) року у тих, що померли (p<0,05), за наявністю супутньої патології, рівнем порушення свідомості, зміщенням серединних структур головного мозку і застосуванням симпатоміметичної терапії групи достовірно різнилися (p<0,05).

Аналізуючи супутні захворювання, слід зазначити, що в групі тих, що вижили, домінувала серцево-судинна патологія – 37% пацієнтів, а в групі померлих переважало поєднання серцево-судинної і ендокринної патології – 37 і 30% пацієнтів.

При порівнянні груп хворих з ізольованою тяжкою ЧМТ за результатами лабораторних показників отримані дані, наведені в табл. 2.

Також проводилась оцінка аналгоседації як важливого компонента післяопераційної інтенсивної терапії хворих з ізольованою тяжкою ЧМТ.

Як видно із даних табл. 3, групи пацієнтів достовірно різнилися між собою за тривалістю необхідності в седації і тривалості проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ), p<0,05; цього не спостерігалося при порівнянні груп за тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії (p>0,05).

Нами був запропонований варіант шкали для оцінки прогнозу виживання пацієнтів з ізольованою тяжкою ЧМТ з огляду на показники, що достовірно різнилися в досліджуваних групах (табл. 4).

Таблиця 2. Лабораторні показники хворих з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою (n=80)

Показник	Вижили (n=45)	Померли (n=35)	p
Загальний білок, г/л	63,9±7,7	56,2±9,6	<0,05
АлАТ, МО/л	38,2±30,1	49,2±44,8	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	75,8±18,2	240,3±87,3	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,5±2,7	7,9±2,7	>0,05
Гемоглобін, г/л	128,3±34,6	112,4±34,9	>0,05
АЧТЧ, с	33,6±2,4	37,5±2,9	<0,05

При порівнянні груп хворих з ізольованою тяжкою ЧМТ не було знайдено достовірних відмінностей за рівнем аланінамінотрансферази, глюкози та гемоглобіну (p>0,05). При порівнянні груп за рівнем загального білка, креатиніну та активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) знайдені достовірні відмінності (p<0,05).

Відповідно до суми балів всі пацієнти були розподілені за шкалою виживання з обчисленням можливої летальності (табл. 5).

Як видно із отриманих даних, найменшу суму балів (2) мали 6 пацієнтів, і всі вони вижили. Зі збільшенням суми балів зростала кількість пацієнтів, що померли. В кожному конкретному випадку, для кожної суми балів вира-

Таблиця 3. Тривалість проведення седації, штучної вентиляції легень та перебування у відділенні інтенсивної терапії у хворих з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою (n=80)

Тривалість, год	Вижили (n=45)	Померли (n=35)	p
Седації	16,0±23,9	63,3±90,7	<0,05
ШВЛ	24,4±31,9	126,2±143,7	<0,05
Перебування у відділенні інтенсивної терапії	94,9±128,2	131,3±140,8	>0,05

Таблиця 4. Шкала прогнозу виживання

Показники	Бали
Вік, більше/менше 60 років	1/0
Супутня патологія, є/немає	1/0
ШКГ, менше/більше 8 балів	1/0
Зміщення серединних структур головного мозку МРТ, мм	1/0
Використання симпатоміметичної терапії, так/ні	1/0
Загальний білок, рівень знижений/у нормі	1/0
Креатинін, рівень знижений/у нормі	1/0
АЧТЧ, збільшений/ у нормі	1/0
Сума балів	8/0

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів за шкалою виживання, абс. ч. (%)

Сума балів	Кількість пацієнтів (n=80)	Вижили (n=45)	Померли (n= 35)	Летальність, %
1	0	0	0	–
2	6	6 (13)	0	0
3	10	9 (20)	1 (2)	10
4	17	15 (34)	2 (6)	12
5	16	9 (20)	7 (20)	33
6	17	5 (11)	12 (35)	62
7	10	1 (2)	9 (25)	83
8	4	0	4 (11)	100

хували летальність. Найбільше пацієнтів (17) мали суму балів 4 та 6. Серед хворих з сумою балів 4 два пацієнти померли, летальність складала 12%, а серед хворих з 6 балами померли 12 пацієнтів, летальність складала 62%. Максимальну кількість балів (8) мали 4 пацієнти, і всі вони померли, летальність склала 100%.

Висновки

1. Виявлено, що основними показниками, які впливають на ймовірність виживання хворих з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою, є вік, наявність супутньої патології, рівень порушення свідомості, величина зміщення серединних структур головного мозку і необхідність застосування симпатоміметичної підтримки.

2. Лабораторними показниками, які впливають на ймовірність виживання хворих з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою, є низький рівень загального білка, високий рівень креатиніну і збільшення активованого часткового тромбопластинового часу як маркерів поліорганної дисфункції, що свідчать про дисбаланс регуляторних систем організму, який в подальшому може призвести до синдрому системної запальної відповіді і синдрому поліорганної недостатності.

3. Необхідним є проведення аналгоседації як важливого компонента післяопераційної інтенсивної терапії у хворих з ізольованою тяжкою черепно-мозковою травмою.

Список літератури

1. *Чепкий Л.П., Мінов С.В., Чернишов В.І.* Патогенез, клініка, прогнозування та профілактика поліорганної недостатності при черепно-мозковій травмі // Український нейрохірургічний журнал. 2011. № 2. С. 56–59.

2. *Павленко І.А., Чепкий Л.П., Іванюшко О.В., Ільчишин Р.О.* Ендогенна інтоксикація та її корекція при черепно-мозковій травмі // Український нейрохірургічний журнал. 2004. № 2. С. 68–71.

3. *Rudel V., Leitgeb J., Janciak I. et al.* Тяжелая черепно-мозговая травма в Австрии // Вестник интенсивной терапии. 2008. № 1. С. 41–46.

4. *Коверко Я.А., Ушаков Д.А.* Особенности диагностики и лечения черепно-мозговой травмы у больных пожилого и старческого возраста // Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012. № 2 (2). С. 86.

5. *Садова В.А.* Особенности реакции системы ПОЛ – АОС при осложненном течении черепно-мозговой травмы // Вестник ЮУрГУ. 2012. № 28. С. 96–99.

6. *Крыжановский Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. 352 с.

7. *Мінов С.В., Чепкий Л.П., Гавриш Р.В.* Вплив ранніх синдромів системної запальної відповіді та поліорганної недостатності на частоту гнійно-запальних ускладнень у потерпілих з черепно-мозковою травмою // Український нейрохірургічний журнал. 2011. № 1. С. 66–70.

8. *Smail N., Messiah A., Edouard A.* Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma // Intens. Care Med. 1995. V. 21, № 10. P. 813–817.

9. *Bone R.C.* A personal experience with SIRS and MODS // Crit. Care Med. 1996. V. 24, № 8. P. 1417–1418.

10. *Унжаков В.В., Сухотин С.К.* Влияние различных методов седации у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой на перекисное окисление липидов // Общая реаниматология. 2008. № 4 (5). С. 10–13.

11. *Riker R.R., Fraser G.L.* Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit // Pharmacotherapy. 2005. V. 25. P. 8–18.

12. *Черний В.И.* Терапия черепно-мозговой травмы с позиции доказательной медицины // Медицина неотложных состояний. 2013. № 4 (51). С. 37–42.

13. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury; 3rd ed., Brain Trauma Foundation 2007, www.braintrauma.org

14. *Кучин Ю.Л.* Гіпералгезія при лікуванні пацієнтів у гострому періоді черепно-мозкової травми // Медицина неотложных состояний. 2015. № 1 (64). С. 64–66.

15. *Freire A.X., Afessa B., Cawley P. et al.* Characteristics associated with analgesia ordering in the intensive care unit and relationships with outcome // Crit. Care Med. 2002. V. 30. P. 2468–2472.

16. *Devabhakthuni S. Armahizer M. J., Dasta J.F., Kane-Gill S.L.* Analgosedation: A Paradigm Shift in Intensive Care Unit Sedation Practice // The Annals of Pharmacotherapy. 2012. V. 46. P. 530–540.

References

1. *Chepkyj L.P., Minov S.V., Chernyshov V.I.* (2011). Patoghenez, klinika, proghnozuvannja ta profilaktyka poliorghannoji nedostatnosti pry cherepno-mozkovij travmi. Ukrajinsjkyj nejrokhirurghichnyj zhurnal. 2. 56–59 [in Ukrainian].

2. *Pavlenko I.A., Chepkyj L.P., Ivanjushko O.V., Iljchyshyn R.O.* (2004). Endoghenna intoksykacija ta jiji korekcija pry cherepno-mozkovij travmi. Ukrajinsjkyj nejrokhirurghichnyj zhurnal. 2. 68–71 [in Ukrainian].

3. *Rudel V., Leitgeb J., Janciak I. et al.* (2008). Severe traumatic brain injury in Austria. Bulletin of Intensive Care. 1. 41–46.

4. *Koverko Ya.A., Ushakov D.A.* (2012). Osobennosti diagnostiki i lecheniya cherepno-mozgovoy travmy u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2 (2). 86 [in Russian].

5. *Sadova V.A*. (2012). Osobennosti reaktsii sistemy POL AOS pri oslozhnennom techenii cherepno-mozgovoy travmy. Vestnik YuUrGU. 28. 96–99 [in Russian].

6. *Kryzhanovskiy G.N. (1997)*. Obshchaya patofiziologiya nervnoy sistemy. M.: Meditsina, 352[in Russian].

7. *Minov S.V., Chepkyj L.P., Ghavrysh R.V.* (2011). Vplyv rannikh syndromiv systemnoji zapaljnoji vidpovidi ta poliorghannoji nedostatnosti na chastotu ghnijno-zapaljnykh uskladnenj u poterpilykh z cherepno-mozkovoju travmoju. Ukrajinsjkyj nejrokhirurghichnyj zhurnal. 1. 66–70 [in Ukrainian].

8. *Smail N., Messiah A., Edouard A. (1995)*. Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma. Intens. Care Med. 21, 10.813–817.

9. *Bone R.C.* (1996). A personal experience with SIRS and MODS. Crit. Care Med. 24, 8. 1417–1418.

10. *Unzhakov V.V., Sukhotin S.K. (2008)*. Vliyanie razlichnykh metodov sedatsii u bolnykh s ostroy tyazheloy cherepno-mozgovoy travmoy na perekisnoe okislenie lipidov. Obshchaya reanimatologiya. 4 (5). 10–13 [in Russian].

11. *Riker R.R., Fraser G.L. (2005)*. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. Pharmacotherapy. 25. 8–18.

12. *Cherniy V.I.* (2013).Terapiya cherepno-mozgovoy travmy s pozitsii dokazatelnoy meditsiny. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 4 (51). 37–42 [in Russian].

13. Guidelines for the management of severe traumatic. Brain Injury; 3rd ed., Brain Trauma Foundation 2007, www.braintrauma.org

14. *Kuchyn Ju.L.* (2015). Ghiperalghezija pry likuvanni pacijentiv u ghostromu periodi cherepno-mozkovoji travmy. Medycyna neotlozhnykh sostojanyj. 1 (64). 64–66 [in Ukrainian].

15. *Freire A.X., Afessa B., Cawley P. et al.* (2002). Characteristics associated with analgesia ordering in the intensive care unit and relationships with outcome. Crit. Care Med. 30. 2468–2472.

16. *Devabhakthuni S., Armahizer M.J., Dasta J.F., Kane-Gill S.L.* (2012). Analgosedation: A Paradigm Shift in Intensive Care Unit Sedation Practice. Annals of Pharmacotherapy. 46. 530–540.

Е.Ю. Шарлай

ТЯЖЕЛАЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Выполнен анализ показателей у 80 пострадавших с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой, находившихся после проведенной краниотомии на лечении в отделении интенсивной терапии. Выявлено, что основными показателями, которые влияют на вероятность выживаемости больных, являются возраст, наличие сопутствующей патологии, уровень нарушения сознания по шкале ком Глазго, величина смещения срединных структур головного мозга по магниторезонансной КТ и применение симпатомиметической поддержки; низкий уровень общего белка, высокий уровень креатинина и увеличение активированного частичного тромбопластического времени. Особое внимание обращает на себя применение аналгоседации как важного компонента послеоперационной интенсивной терапии у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой.

Ключевые слова: *тяжелая черепно-мозговая травма, факторы риска, прогноз выживания, анальгоседация.*

K.Yu. Sharlai

SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: RISK FACTORS AND PROGNOSIS OF SURVIVAL

A retrospective, single-center, observational cohort study of 80 patients with severe traumatic brain injury after craniotomy was conducted. It was revealed that the indicators that affect the survival prognosis of patients with severe traumatic brain injury after craniotomy were age, the presence of concomitant pathology, the level of consciousness impairment according to the Glasgow Coma Scale, the magnitude of the displacement of the median brain structures by magnetic resonance imaging, and the need for sympathomimetic support; a low level of total protein, a high level of creatinine, and an increase in Activated Partial Thromboplastin Time in the blood. Particular attention is drawn to the use of analgosedation as an important component of post-operative intensive care, which should be present in patients with severe traumatic brain injury.

Keywords: *severe traumatic brain injury, risk factors, prognosis of survival, analgosedation.*

Надійшла до редакції 15.09.17

НЕВРОЛОГІЯ

УДК 616.831.005.1-005.4-036.87-078:57.088.7

А.О. Волосовець

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОВТОРНОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ З УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ

Обстежено 150 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, віком від 45 до 84 років. Всім пацієнтам проводили генетичне тестування та виявляли характер мутації гена MTHFR C677T (CC, CT або TT варіанти). Пацієнтів було розділено на групи згідно виявлених мутацій гена MTHFR C677T та призначеного профілактичного лікування. В групу CC1 було включено пацієнтів з мутацією MTHFR C677T типу CC, яким призначався додатково до основного профілактичного лікування препарат фолієвої кислоти (вітамін B9) в дозі 1 мг (оптимізована профілактика). Група CC2 мала таку саму мутацію, але отримувала лише основне профілактичне лікування (еналаприл 20 мг, аспірин 100 мг та розувастатин 20 мг). Подібним чином були розподілені групи CT1, CT2, TT1 та TT2. За умови призначення оптимізованої медикаментозної профілактики ризик інсульту серед пацієнтів з мутаціями CC і CT достовірно не різнився. Проте у випадку мутації TT дані показали як більш високий ризик повторного інсульту із-за генетично обумовленої гіпергомоцистеїнемії, так і значну різницю в частоті повторної церебральної події на тлі лікування фолієвою кислотою. Зроблено висновок, що оптимізована методика медикаментозної профілактики гострого ішемічного інсульту дозволяє ефективно запобігати виникненню повторного ішемічного інсульту залежно від генетичних особливостей пацієнта.

Ключові слова: *ішемічний інсульт, профілактика, генетичне тестування.*

Вступ

За даними літератури, в Україні щорічно переносять мозковий інсульт близько 110 тис. людей. Третина інсультів виникає у людей працездатного віку. Знизити смертність від інсульту можна поліпшенням надання медичної допомоги хворим і проведення профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникненню захворювання. Стратегія профілактики інсульту базується на використанні комплексу заходів, які включають виявлення й корекцію факторів ризику мозкового інсульту шляхом елімінації зовнішніх факторів (гіподинамії, ожиріння, куріння, зловживання алкоголем тощо) та медикаментозної корекції внутрішніх і генетичних факторів ризику (артеріальної гіпертензії, хвороб серця, цукрового діабету, гіперхолестеринемії, ризику тромбозу, патології фолатної системи та ін.) [1].

Окремим питанням профілактики повторних тромбозів церебральних судин є медикаментозна профілактика гіпергомоцистеїнемії. Гомоцистеїн – це біологічно-активна речовина, що є продуктом амінокислотного розпаду в організмі людини. Гіпергомоцистеїнемія призводить до ряду фізіологічних патологій, серед яких атеросклероз, атеротромбоз та венозний тромбоз [2].

Причинами гіпергомоцистеїнемії можуть бути дефіцит вітаміну B9 в організмі, супутні захворювання, незадовільний загальний стан організму, неправильне вживання медикаментів, фактори впливу зовнішнього середовища та дефект ряду генів, відповідальних за синтез метилентетрагідрофолатредуктази, зокрема MTHFR C7661T – ферменту, необхідного для метаболізму фолієвої кислоти і перероблення гомоцистеїну в метіонін (фолатний цикл) [3].

© *А.О. Волосовець, 2017*

Порушення ферментів фолатного циклу (MTHFR, CBS, MTR, MTRR) призводить до накопичення гомоцистеїну в клітинах і підвищення загального рівня гомоцистеїну в плазмі. А це, у свою чергу, призводить до тромбофілії та інших порушень [4].

Мутації гена MTHFR C7661T можуть мати наступний вигляд: СС – нативна гомозиготна форма; СТ – гетерозиготна форма; ТТ – мутована гомозиготна форма. За результатами досліджень, саме ТТ-форма гена має найвищу схильність до виникнення гіпергомоцистеїнемії, а значить і до високого ризику тромбоутворення [5].

Яскравим прикладом методики профілактики мозкового ішемічного інсульту є медикаментозна схема, описана професором І.С. Зозулею зі співавт. [6]: пацієнту підбирають індивідуалізовану профілактичну медикаментозну схему антигіпертензивних, антитромботичних препаратів і статинів. Лікування починається з підбору стандартних препаратів (еналаприл 20 мг 2 рази на день, аспірин 100 мг 1 раз на день та розувастатин 20 мг 1 раз на день) з подальшим підбором дозування в індивідуальному порядку. Дана терапевтична схема має ряд переваг, дозволяючи медикаментозно коректувати артеріальний тиск, показники згортання крові та рівень холестерину. Проте її недоліком є загальний підхід без урахування генетичних особливостей пацієнта і відсутність препаратів, які б мали вплив на порушення фолатного обміну.

Таким чином, в офіційних рекомендаціях щодо профілактики ішемічного інсульту використовуються медикаментозні схеми, які не передбачають корекції порушень фолатного обміну, що знижує ефективність всієї профілактики [7].

Мета роботи – розробка з використанням генетичних критеріїв більш досконалого та ефективного способу медикаментозної профілактики повторного мозкового ішемічного інсульту.

Матеріал і методи

Нами було обстежено 150 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт (86 чоловіків і 64 жінки), віком від 45 до 84 років, середній вік – (65,2±9,7) року, на базі нейрохірургічного відділення № 2 лікарні швидкої медичної допомоги м. Києва. При обстеженні хворих застосовували клініко-неврологічні методи з використанням структурованих шкал для оцінки неврологічного статусу. Діагноз мозкового інсульту та визначення локалізації інсультного осередку проводили за допомогою клінічних методів, а також методів нейровізуалізації. Всім пацієнтам проводили генетичне тестування: забір венозної крові та виявлення характеру мутації гена MTHFR C677T (СС, СТ або ТТ варіанти). Статистичний аналіз даних проводили стандартними методами оцінки відмінностей в групах порівняння за допомогою непараметричних тестів. Зміни вважали вірогідними при $p<0,05$.

Результати

Для контролю ефективності вторинної профілактики пацієнтів було розділено на групи згідно виявлених мутацій гена MTHFR C677T та призначеного профілактичного лікування. В групу СС1 (n=50) було включено пацієнтів з мутацією MTHFR C677T типу СС, яким призначався додатково до основного профілактичного лікування (еналаприл 20 мг 2 рази на день, аспірин 100 мг 1 раз на день та розувастатин 20 мг 1 раз на день) [6] препарат фолієвої кислоти (вітамін В9) в дозі 1 мг (оптимізована профілактика). Група СС2 (n=50) мала таку саму мутацію, але отримувала лише основне профілактичне лікування (еналаприл 20 мг 2 рази на день, аспірин 100 мг 1 раз на день та розувастатин 20 мг 1 раз на день). Подібним чином були розподілені групи СТ1 (n=21), СТ2 (n=21), ТТ1 (n=9) та ТТ2 (n=9).

Результати спостереження за пацієнтами протягом одного календарного року показали наступну картину частоти повторного ішемічного мозкового інсульту:

Група пацієнтів	Частота повторного інсульту, абс. ч. (%)
СС1 (n=50)	3 (6)
СС2 (n=50)	5 (10)
СТ1 (n=21)	2 (9,5)
СТ2 (n=21)	3 (14,2)
ТТ1 (n=9)	0 (0)
ТТ2 (n=9)	3 (33,3)

Наведені результати свідчать, що навіть за умови призначення оптимізованої медикаментозної профілактики ризик інсульту серед пацієнтів з мутаціями СС і СТ достовірно не різнився ($p>0,1$). Це вказує на те, що в даному випадку гіпергомоцистеїнемія не відіграє головної ролі в патогенезі повторного інсульту, тому призначення вітаміну В9 не мало значного впливу на частоту повторних цереброваскулярних катастроф. Проте у випадку мутації ТТ дані показали як високий ризик повторного інсульту через генетично обумовлену

гіпергомоцистеїнемію, так і значну різницю в частоті повторної церебральної події на тлі лікування фолієвою кислотою (0 та 33,3 % відповідно).

Також нами було відмічено, що рівень інвалідизації за модифікованою шкалою Rankin (мШР) серед пацієнтів обраних груп демонстрував певну диференціацію на кінець 1 року спостереження порівняно з моментом виписування хворих (таблиця).

ристь останніх, що підтверджує тенденцію позитивного впливу препаратів фолієвої кислоти на відновлення пацієнтів з ішемічним інсультом. Причому через рік лікування в групі ТТ1 позитивна різниця досягала 23,3 % порівняно з групою ТТ2, що додатково вказує на залежність швидкості відновлення стану даної групи пацієнтів від компенсації генетично обумовлених порушень системи фолатного обміну.

Дослідження регресу ступеня інвалідизації за модифікованою шкалою Rankin (мШР) протягом 1 року спостереження

Група пацієнтів	Інвалідизація на момент виписування, n (%)		Інвалідизація через 1 рік, n (%)	
	мШР = 1–3 бали	мШР = 4–5 бали	мШР = 1–3 бали	мШР = 4–5 бали
СС1 (n=50)	32 (64)	18 (36)	16 (32)	34 (68)
СС2 (n=50)	29 (58)	21 (42 %)	20 (40)	30 (60)
СТ1 (n=21)	15 (71,4)	6 (29,6)	4 (19,1)	17 (80,9)
СТ2 (n=21)	17 (80,9)	4 (19,1)	7 (34,4)	14 (66,6)
ТТ1 (n=9)	5 (55,5)	4 (44,4)	0	9 (100)
ТТ2 (n=9)	4 (44,4)	5 (55,5)	2 (22,2)	7 (77,7)

Отримані дані показують, що оптимізація медикаментозної схеми шляхом додавання препарату фолієвої кислоти мала також позитивний вплив на відновлення функціонального стану пацієнтів. Так, різниця між пацієнтами з вираженим дефіцитом (мШР = 1–3 бали) та тими, що мали високий ступінь відновлення (мШР = 4–5 бали) в групах оптимізованої терапії, становила близько 15% на ко-

Таким чином, оптимізована методика медикаментозної профілактики гострого ішемічного інсульту дозволяє ефективно проводити лікування та профілактику повторного ішемічного інсульту залежно від генетичних особливостей пацієнта, що підтверджує важливість генетичного тестування та картування як запоруки індивідуалізації в лікуванні та профілактиці гострого ішемічного інсульту.

Список літератури

1. *Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al.* American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association // American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. 2014. V. 129 (3). 292 p.

2. *Смульська Н.О., Кир'яченко С.П., Горовенко Н.Г., Зозуля І.С.* Асоціація поліморфних варіантів генів MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), FV (G1691A), FII (G20210A), ACE (I/D) та їх комбінацій у ризику розвитку ішемічного інсульту в дитячому віці // Український медичний часопис. 2014. № 3 (101). V/VI. С. 131–134.

3. *Arsene D., Gaina G., Balescu C., Ardeleanu C.* C677T and A1298C methylenetetrahydropholate reductase (MTHFR) polymorphisms as factors involved in ischemic stroke // Rom. J. Morphol. Embryol., 2011. V. 52 (4). P. 1203–1207.

4. *Jin P., Hou S., Ding B. et al.* Association between MTHFR gene polymorphisms, smoking, and the incidence of vascular dementia // Asia Pac. J. Public. Health. 2013, Jul. V. 25 (4 Suppl). P. 57S–63S. doi 10.1177/1010539513492819. – ePub. 2013, Jul. 15.

5. Mohammad Soleiman Soltanpour, Zahra Soheili, Ali Shakerizadeh et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of retinal vein thrombosis // J. Res. Med. Sci. 2013. Jun. V. 18 (6). P. 487–491.

6. *Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Оноприєнко О.П.* Інсульти: тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогноз. К., 2010, 320 с.

7. *Zhang M.J., Hu Z.C., Yin Y.W. et al.* A Meta-Analysis of the Relationship between MTHFR Gene A1298C Polymorphism and the Risk of Adult Stroke // Cerebrovasc. Dis. 2014. № 38 (6). P. 425–432. doi : 10.1159/000369122. – ePub. 2014, Dec. 3.

А.А. Волосовец

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА

Обследовано 150 пациентов, перенесших ишемический инсульт, в возрасте от 45 до 84 лет. Всем пациентам провели генетическое тестирование и выявили характер мутации гена MTHFR C677T (CC, CT или TT варианты). Пациентов разделили на группы согласно выявленным мутациям гена MTHFR C677T и предназначенного профилактического лечения. В группу CC1 были включены пациенты с мутацией MTHFR C677T типа CC, которым назначался дополнительно к основному профилактическому лечению препарат фолиевой кислоты (витамин B9) в дозе 1 мг (оптимизированная профилактика). Группа CC2 имела такую же мутацию, но получала лишь основное профилактическое лечение (эналаприл 20 мг, аспирин 100 мг и розувастатин 20 мг). Подобным образом были распределены группы CT1 (n = 21), CT2 (n = 21), TT1 (n = 9) и TT2 (n = 9). При условии назначения оптимизированной медикаментозной профилактики риск инсульта среди пациентов с мутациями CC и CT достоверно не различался. Однако в случае мутации TT данные показали как более высокий риск повторного инсульта из-за генетически обусловленной гипергомоцистеинемии, так и значительную разницу в частоте повторного церебрального события на фоне лечения фолиевой кислотой. Сделан вывод, что оптимизированная методика медикаментозной профилактики острого ишемического инсульта позволяет эффективно избегать повторного ишемического инсульта в зависимости от генетических особенностей пациента.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, профилактика, генетическое тестирование.*

A.O. Volosovets

OPTIMIZATION OF PREVENTION RECURRENT ISCHEMIC STROKE BY TAKING INTO ACCOUNT GENETIC RISK FACTORS

We have examined 150 patients who had an ischemic stroke (86 men, 64 women) 45–84 years of age. All patients were genetically tested in the form of venous blood collection and detection of the mutation pattern of the gene MTHFR C677T (CC, CT or TT variants). The patients were divided into groups according to detected MTHFR C677T gene mutations and prophylactic treatment. Patients with a MTHFR C677T type mutation were included in the CC1 group, which in addition to the main prophylactic treatment have received drugs with folic acid (vitamin B9) in a dose of 1 mg (optimized prophylaxis). The CC2 group had the same mutation, but received only the main prophylactic treatment (enalapril 20 mg, aspirin 100 mg and rosuvastatin 20 mg). Similarly, the groups CT1 (n = 21), CT2 (n = 21), TT1 (n = 9) and TT2 (n = 9) were distributed. The risk of stroke among patients with CC and CT mutations did not significantly differ in the case of optimized pharmacological prevention. However, in the case of TT mutation, the data has shown a high probability of recurrent stroke due to genetically determined hyperhomocysteinemia and a significant difference in the frequency of repeated cerebral events on the background of treatment with folic acid. Thus, an optimized method of pharmacological prevention of acute ischemic stroke allows to effectively carry out prevention of recurrent ischemic stroke, depending on the genetic features of the patient.

Keywords: *ischemic stroke, prophylaxis, genetic testing.*

Надійшла до редакції 17.09.17

ХІРУРГІЯ

УДК 616.36/.367-089.48: 616.36/.367-006.03: 616.36/3367-06: 616.36-008.5

В.В. Бойко* **, Ю.В. Авдосьев**, А.Л. Сочнева*

****Харьковский национальный медицинский университет, кафедра хирургии № 1***

***** ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков***

БИЛИАРНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТИКОХОЛЕДОХА, ОСЛОЖНЁННЫМИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Проанализированы результаты лечения 34 пациентов с доброкачественными заболеваниями гепатикохоледоха, осложнёнными механической желтухой. В основной группе 15 (41,1%) пациентам с целью билиарной декомпрессии выполнены антеградные эндобилиарные вмешательства, в группе сравнения для 19 (55,9%) пациентов попытки ретроградной билиарной декомпрессии были неудачными. На втором этапе хирургического лечения выполняли реконструктивно-восстановительные операции либо применяли «rende-vouze» вмешательства. У ряда пациентов антеградные эндобилиарные вмешательства стали единственными в лечении. Проведена оценка ответа механической желтухи на билиарную декомпрессию с помощью формулы T. Shimizu и K. Yoshida. Благодаря антеградным эндобилиарным вмешательствам удалось снизить развитие осложнений билиарной декомпрессии у пациентов, у которых была неудачная попытка эндоскопического лечения, с 15 (78,9%) до одного (6,67%), а также снизить количество осложнений после реконструктивно-восстановительных операций с 10 (52,6%) до одного (6,67%) и уровень летальности с двух (10,5%) до одного (6,67%).

Ключевые слова: *доброкачественные заболевания гепатикохоледоха, механическая желтуха, билиарная декомпрессия, реконструктивно-восстановительные операции.*

Вступление

Ведущим симптомом заболеваний гепатикохоледоха является механическая желтуха. Выполнение оперативных вмешательств по поводу заболеваний гепатикохоледоха, осложнённых механической желтухой, сопряжено с развитием осложнений более чем у 50% пациентов и летальностью в 9,8–15,0% случаев [1–5]. Результаты лечения зависят непосредственно от степени тяжести механической желтухи. Несмотря на стремительное развитие гепатобилиарной хирургии, отсутствует единая классификация тяжести данного заболевания [6, 7].

Многие исследователи связывают тяжесть механической желтухи с исходным уровнем билирубина сыворотки крови. Так, В. Федоров и соавт. классифицируют гипербилирубинемию до 100 мкмоль/л как лёгкую желтуху, 100–200 мкмоль/л – как желтуху средней тяжести и более 200 мкмоль/л – как механическую желтуху тяжёлой степени [8]. Другие авторы для определения тяжести механической желтухи используют несколько признаков. H. A. Pitt определил, что 10 выделенных им признаков достоверно коррелировали с количеством послеоперационных осложнений, а 5 – с летальностью, полиорганной недостаточностью, бактериемией [8]. J.M. Dixon et al. выделили три независимых фактора, коррелирующих с послеоперационными осложнениями и летальностью: гематокрит менее 30%, билирубин более 200 мкмоль/л и злокачественная этиология механической желтухи [9].

Предложенные классификации и шкалы оценки достаточно трудоёмки, детализированы и основываются на сложных этиопато-

© *В.В. Бойко, Ю.В. Авдосьев, А.Л. Сочнева, 2017*

генетических и морфофункциональных данных, что сложно применимо в клинической практике. Процесс оценки тяжести механической желтухи должен базироваться на клинических признаках и общепринятых лабораторных данных, которые легко используются в повседневной практической деятельности хирурга.

Простота концепции оценки тяжести представлена в классификации Child-Pugh, которая широко применима у пациентов с циррозом печени. Последняя получила мировое признание и является мировой общепринятой шкалой тяжести. К сожалению, данная шкала не применима к оценке степени тяжести механической желтухи [10, 11].

Большинство авторов считают, что выполнение операций при уровне билирубина до 50 мкмоль/л не сопровождается развитием осложнений [12–14]. Высокий уровень билирубинемии заставляет прибегнуть к выполнению мероприятий, в первую очередь направленных на осуществление билиарной декомпрессии, устранение явлений механической желтухи и её осложнений и профилактику развития более тяжёлой печёночной недостаточности, чем уже имеется.

Эндоскопические (ретроградные) вмешательства остаются «золотым стандартом» лечения желчнокаменной болезни, осложнённой холедохолитиазом. Однако до сих пор нет ответа на вопрос, что становится основной причиной неудачной эндоскопической папиллосфинктеротомии. Такие последствия неудачной эндоскопической папиллосфинктеротомии, как рефлюкс-холангит и прогрессирование печёночной недостаточности, усугубляют тяжесть состояния пациента и диктуют необходимость выполнения реконструктивно-восстановительных операций в условиях механической желтухи и её непосредственных осложнений [15–18].

Помимо холедохолитиаза и стриктур гепатикохоледоха, одними из тяжёлых заболеваний органов гепатобилиарной зоны остаются стриктуры билиодигестивных анастомозов, которые имеют воспалительный характер. Практически во всех случаях данная патология является следствием повреждения желчных протоков, неправильного их дренирования, грубых хирургических манипуляций на протоках и продолжающейся опухолевой инвазии [6, 19].

Получить прямой миниинвазивный доступ к желчевыводящим протокам также возможно с помощью антеградных эндобилиарных вмешательств. У ряда пациентов при заведомой неудачной попытке или невозможности выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии ввиду технических и анатомических особенностей выполнено чрескожное чреспечёночное холангиодренирование под рентген- и УЗИ-контролем с целью декомпрессии желчевыводящих путей [20–22].

Однако до сих пор не найден ответ на вопрос, какой способ билиарной декомпрессии у пациентов с заболеваниями гепатикохоледоха, осложнёнными механической желтухой, следует выбрать [13, 12].

В своём исследовании мы попытаемся найти корреляционную взаимосвязь между скоростью декомпрессии и исходным уровнем билирубина сыворотки крови, длительностью и причиной механической желтухи, а также способом билиарной декомпрессии и ответить на интересующие многих вопросы.

Цель работы – оценка эффективности билиарной декомпрессии и анализ результатов реконструктивно-восстановительных операций у пациентов с доброкачественными заболеваниями гепатикохоледоха, осложнёнными механической желтухой.

Материал и методы

Исследование проведено на 34 пациентах с доброкачественными заболеваниями гепатикохоледоха, осложнёнными механической желтухой, в лечении которых применяли миниинвазивные вмешательства. Холедохолитиаз являлся причиной механической желтухи в 21 (61,8%) случае, стриктуры гепатикохоледоха – в 6 (17,6%), а билиодигестивных анастомозов – в 7 (20,6%). Пациенты поделены на две группы. В 1-й (основной) группе было собрано 15 (44,1%) пациентов, в лечении которых применяли антеградные эндобилиарные вмешательства в качестве подготовки к реконструктивно-восстановительным операциям, а в ряде случаев – единственного этапа хирургического лечения. Во 2-ю группу (сравнения) определено 19 (55,9%) пациентов, которым выполнены реконструктивно-восстановительные операции после неудачной попытки эндоскопического лечения. Возраст пациентов варьировал от 33 до 88 лет, средний возраст составил 65 лет. Мужчин в обеих группах было 9 (26,5%), женщин – 25 (73,5%).

В группах сравнения определяется однородное распределение по соотношению пола, возраста и исследуемой нозологии. Условия наблюдения для двух сопоставимых выборок

совпадали. Достоверность различий между группами определяли по непараметрическим критериям χ^2. Критический уровень значимости принимали на уровне 0,05.

Профиль исследования соответствовал международным требованиям CONSORT и имел соответствующий дизайн – ретроспективное и проспективное рандомизированное клиническое исследование. На проведение исследования получено разрешение в этической комиссии Харьковского национального медицинского университета. Все этические принципы соблюдены. Все больные дали письменное информированное согласие на использование результатов лечения для исследования.

Длительность холестаза определяли согласно классификации Е.В. Смирнова [23]. Острая механическая желтуха наблюдалась у 8 (36,4%) пациентов 1-й группы и у 14 (63,6%) – 2-й группы. Остро затянувшаяся механическая желтуха и хроническая механическая желтуха наблюдались у 2 (40%) и 5 (71,4%) пациентов основной группы и у 3 (60%) и 2 (28,6%) пациентов группы сравнения.

Длительность механической желтухи была одним из определяющих факторов степени тяжести печёночной недостаточности. Помимо этого критерия, пациенты были распределены на подгруппы и в зависимости от исходного уровня общего билирубина сыворотки крови. Во всех наблюдениях в исходном уровне билирубина превалировала прямая его фракция. Пациенты были распределены по следующему уровню билирубина сыворотки крови, что определяло степень исходной печёночной недостаточности: 43–150 мкмоль/л – 15 (44,1%) (лёгкая степень), 150–250 мкмоль/л – 9 (26,5%) (средняя степень), 250–400 мкмоль/л – 4 (11,8%) (тяжёлая степень) и более 400 мкмоль/л – 6 (17,6%) пациентов (очень тяжёлая степень).

В обеих группах больных наблюдается однородное распределение больных по длительности холестаза и уровню билирубинемии. Среднее значение билирубина в группах составило 272 и 189 мкмоль/л соответственно. Различия между группами статистически не значимы на уровне $p>0,05$ (t-критерий Стьюдента равен 0,95, что меньше критического значения, равного 2,037). Значимость различий распределения пациентов в зависимости от исходной тяжести механической желтухи по группам сравнения статистически не значима на уровне $p>0,05$ (критерий хи-квадрат равен 3,083, что значительно меньше критического значения, равного 7,815).

Для определения темпа билиарной декомпрессии использована формула ответа желтухи на дренирование, предложенная в 1978 г. T. Shimizu и K. Yoshida,

$$B = (\ln y - \ln A)/x,$$

где B – ответ желтухи на декомпрессию;

A – начальный уровень общего билирубина;

γ – уровень общего билирубина после декомпрессии;

x – продолжительность декомпрессии (в сутках) [25].

Этот параметр имеет отрицательное значение и считается быстрым, если $B < -0,09$; средним при $-0,09 < B < 0,05$; затяжным (дозированным) при $0,05 < B < -0,025$, рефрактерным при $B > -0,025$ [24, 25].

Цифровые данные статистически обработали. Репрезентативность исследования оценивали по критерию Манна-Уитни, t-критерию Стьюдента и критерию χ^2; доверительные интервалы – по методу Клоппера-Пирсона. Результаты считали статистически достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На основании объективных данных правильный диагноз на догоспитальном этапе был поставлен у 27 (79,4%) пациентов. После неудачной эндоскопической папиллосфинктеротомии у 19 больных уровень общего билирубина достоверно повышался в постдекомпрессионном периоде, и к 3-м–5-м суткам его прирост составлял более 70% от исходного уровня. Это можно связать с травматизацией во время вмешательства, присоединением осложнений, характерных для оперативных вмешательств такого характера.

Анализ результатов неудачных эндоскопических папиллосфинктеротомий в зависимости от исходной тяжести и длительности желтухи показал, что у всех пациентов имеется рефрактерный ответ желтухи на декомпрессию, что свидетельствовало о её неэффективности. При этом темп повышения уровня билирубина сыворотки крови зависит от её исходной тяжести. Чем тяжелее и длительнее у пациента механическая желтуха, тем быстрее повышается уровень общего билирубина сыворотки крови и происходит прогрессирование печёночной недостаточности, что, в свою очередь, явилось причиной осложнений в послеоперационном периоде как после

билиарной декомпрессии, так и после реконструктивно-восстановительного этапа хирургического лечения у 15 (78,9%) больных.

В табл. 1 и 2 представлены коэффициенты ответа желтухи на декомпрессию у пациентов при неудачных либо неэффективных попытках эндоскопического лечения в зависимости от длительности и исходной тяжести механической желтухи.

разрешение холедохолитиаза с помощью эндоскопических вмешательств. У остальных 8 (53,3%) пациентов антеградные вмешательства были единственным методом лечения в связи с высоким анестезиологическим и операционным риском и тяжестью сопутствующей патологии.

В наших наблюдениях осложнения, связанные непосредственно с выполнением чрес-

Таблица 1. Значения показателя ответа желтухи на декомпрессию в зависимости от длительности желтухи у пациентов группы сравнения и основной группы

Длительность желтухи (Е.В. Смирнов)	Коэффициент ответа желтухи на декомпрессию	Количество пациентов	Стандартное отклонение
Группа сравнения			
Острая	-0,0015	14	0,14440
Остро затянувшаяся	0,1445	2	0,20168
Хроническая	0,2833	1	–
Всего	0,0324	17	0,16122
Основная группа			
Острая	-0,0752	8	0,07041
Остро затянувшаяся	-0,1336	2	0,05317
Хроническая	-0,1019	5	0,11028
Всего	-0,0918	15	0,08123

Таблица 2. Значения показателя ответа желтухи на декомпрессию в зависимости от исходной тяжести желтухи у пациентов группы сравнения и основной группы

Исходная тяжесть механической желтухи (в зависимости от уровня общего билирубина)	Коэффициент ответа желтухи на декомпрессию	Количество пациентов	Стандартное отклонение
Группа сравнения			
Лёгкая	0,0401	8	0,16836
Средняя	0,0130	6	0,18279
Тяжёлая	0,0838	2	0,20032
Очень тяжёлая	-0,0153	1	–
Всего	0,0324	17	0,16122
Основная группа			
Лёгкая	-0,0435	7	0,05231
Средняя	-0,0620	2	0,04809
Тяжёлая	-0,1707	2	0,04715
Очень тяжёлая	-0,1519	4	0,09384
Всего	-0,0918	15	0,08123

При наличии противопоказаний к применению заведомой или фактической неэффективности эндоскопических методов 15 (44,1%) пациентам основной группы выполнено чрескожное чреспечёночное холангиодренирование, из них у 5 (33,3%) пациентов в последующем выполнены реконструктивно-восстановительные операции, ещё у 2 (13,3%) применена техника «rende-vouze» – последующее кожного чреспечёночного холангиодренирования, наблюдались в 1 (6,6%) случае – миграция холангиодренажа. Холангиодренаж был переустановлен и продолжал функционировать. Дальнейшее оперативное лечение было противопоказано из-за тяжёлого общесоматического состояния. Летальных исходов у пациентов после билиарной декомпрессии не отмечено.

Положительная тенденция к нормализации общеклинических и биохимических показателей наблюдалась у всех больных после чрескожного чреспечёночного холангиодренирования. Уровень общего билирубина достоверно снижался в течение всего постдекомпрессионного периода.

Анализ результатов применения антеградных эндобилиарных вмешательств в зависимости от исходной тяжести желтухи показал, что быстрый ответ механической желтухи на декомпрессию наблюдался у пациентов с тяжёлой и очень тяжёлой степенью желтухи, средний ответ отмечен у пациентов с желтухой средней степени тяжести, затяжной (дозированный) – у пациентов с лёгкой степенью механической желтухи.

В таблицах представлены также коэффициенты ответа желтухи на декомпрессию у пациентов, которым применялось чрескожное чреспечёночное холангиодренирование в зависимости от длительности и исходной тяжести механической желтухи.

Анализ полученных данных показал, что скорость снижения уровня общего билирубина зависит от исходной тяжести механической желтухи. Чем тяжелее и длительнее у пациента механическая желтуха, тем быстрее происходит её ответ на билиарную декомпрессию и снижается уровень общего билирубина сыворотки крови и происходит регресс печёночной недостаточности. Применение антеградных эндобилиарных вмешательств у пациентов с доброкачественными заболеваниями гепатикохоледоха позволяет осуществить билиарную декомпрессию малотравматичным путём, что позволяет снизить риск развития осложнений после выполнения реконструктивно-восстановительных операций.

При анализе полученных данных отмечено возрастание количества осложнений в зависимости от исходного уровня билирубина сыворотки крови после выполнения антеградных чрескожных чреспечёночных холангиодренирований. Минимальное количество осложнений отмечено у пациентов с лёгкой и умеренной степенью тяжести механической желтухи. У пациентов после неудачной эндоскопической папиллосфинктеротомии отмечено возрастание осложнений билиарной декомпрессии при механичекой желтухе лёгкой и средней степени тяжести, наименьшее количество осложнений отмечено при желтухе тяжёлой степени. Результаты статистически значимы на уровне $p<0,05$ как для основной группы, так и группы сравнения. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p<0,05$ составляет 7,815, фактическое – 8,758.

Исходная тяжесть механической желтухи, согласно литературным источникам, определяет риск развития осложнений билиарной декомпрессии на фоне уже имеющихся нарушений экскреторной функции печени и его последствий. Оперативное вмешательство представляет опасность как стрессорный «второй удар», который выводит организм человека из состояния нестабильной компенсации [8, 26].

После билиарной декомпрессии 26 (76,5%) пациентам выполнены различные виды реконструктивно-восстановительных операций, количество которых было значимо больше в группе сравнения при $p<0,01$. Значение критерия χ^2 составляет 18,451, тогда как критическое значение χ^2 при уровне значимости $p<0,01$ составляет 13,277.

Осложнения после реконструктивно-восстановительных операций отмечены у 1 (6,6%) пациента основной группы и у 10 (52,6%) – группы сравнения. У 1 (6,6%) пациента 1-й группы отмечено тяжёлое течение послеоперационного периода на фоне печёночной недостаточности. Последняя купирована, и пациент был выписан из стационара на 19-е послеоперационные сутки. Формирование наружного желчного свища, проявившееся желчеистечением по дренажу правого подреберья, отмечено у 4 (21,1%) пациентов 2-й группы. Жёлчные свищи закрылись самостоятельно на фоне проводимой консервативной терапии и не потребовали каких-либо вмешательств. Развитие гнойного холангита отмечено у 2 (10,5%) пациентов 2-й группы. Явления гнойного холангита купированы на фоне проведения антибактериальной терапии и санации желчевыводящих путей растворами антисептиков. Прогрессирование печёночной недостаточности отмечено у 2 (10,5%) пациентов 2-й группы. Печёночная недостаточность также была купирована консервативными мероприятиями. Развитие реактивного плеврита отмечено у 2 (10,5%) пациентов. Плеврит разрешён выполнением плевральных пункций.

Общая летальность составила 8,8% (3 пациента обеих групп). В 1-й группе отмечен 1 (6,6%) летальный исход. Причиной смерти стала острая сердечно-сосудистая недостаточность. Проводимые в полном объёме реанимационные мероприятия эффекта не дали.

Во 2-й группе отмечено 2 (10,5%) летальных исхода, причинами которых стали печёночно-почечная и острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение антеградных эндобилиарных вмешательств у пациентов с доброкачественными заболеваниями гепатикохоледоха, осложнёнными механической желтухой, у которых разрешить механическую желтуху эндоскопическим путём не представляется возможным, благоприятно сказывается на функциональной активности печени, о чём свидетельствуют клиническая картина и лабораторные данные, в первую очередь уровень общего билирубина сыворотки крови. Применение антеградных эндобилиарных вмешательств позволило нам снизить у пациентов риск развития осложнений билиарной декомпрессии по сравнению с пациентами, у которых была неудачная попытка эндоскопического лечения, с 15 (78,9%) до 1 (6,67%), а также снизить количество осложнений после реконструктивно-восстановительных операций с 10 (52,6%) до 1 (6,67%) и уровень летальности с 2 (10,5%) до 1 (6,67%).

Антеградные эндобилиарные вмешательства пока не в силах заменить эндоскопическое и традиционное лечение осложнений желчнокаменной болезни, однако могут быть его альтернативой на этапе билиарной декомпрессии и могут позволить подготовить пациента к реконструктивно-восстановительной операции и избежать риска развития осложнений после её проведения.

Список литературы

1. *Шевченко Ю.Л., Ветшев П.С., Стойко Ю.М. и др.* Приоритетные направления в лечении больных с механической желтухой // Анналы хирургической гепатологии. 2011. № 3. С. 9–15.

2. *Chen D., Liang L.J., Peng B.G. et al.* Effect of preoperative biliary drainage on liver function changes in patients with malignant obstructive jaundice in the low bile duct before and after pancreaticoduodenectomy // Ai Zheng. 2008. V. 7 (1). – P. 78–82.

3. *Гальперин Э.И., Котовский А.Е., Момунова О.Н.* Оптимальный уровень билирубинемии перед выполнением операций у больных механической желтухой опухолевой этиологии // Анналы хирургической гепатологии. 2011. № 1. С. 45–51.

4. *Kawarada Y., Higashiguchi I., Yokoi H. et al.* Preoperative biliary drainage in obstructive jaundice // Hepatogastroenterol. 1995. V. 42. P. 300–307.

5. *Mansfield D.D., Sen G., Oppong K. et al.* Increase in serum bilirubin levels in obstructive jaundice secondary to pancreatic and periampullary malignancy – implications for timiting of resectional surgery and use of biliary drainage // HPB (Oxford). 2006. V.8. P. 442–445.

6. *Nikfarjam M., Staveley-O'Carroll K.F., Kimchi E.T., Hardacre J.M.* Pancreaticoduodenectomy in patients with a history of Roux-en Y gastric bypass surgery // JOP. 2009. V. 10. P. 169–173.

7. *Saidi R.F., Elias N., Ko D.S. et al.* Biliary reconstruction and complications after living-donor liver transplantation / HPB (Oxford). 2009. V. 11. P. 505–509.

8. *Федоров В.Д., Вишневский В.А., Кубышкин В.А. и др.* Хирургическое лечение рака общего желчного протока // Кремлевская медицина. Клин. вестн. 2000. № 2. С. 13–17.

9. *Dixon J.M., Armstrong C.P., Duffy S.W., Davies G.C.* Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients // Gut. 1983. V. 24, № 9. P. 845–852.

10. *Child C.G., Turcotte J.G.* Surgery and portal hypertension // The liver and portal hypertension; Ed. Child C.G. Philadelfia: Saunders. 1964. P. 50–64.

11. *Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophagal varices // Br. J. Surg. 1973. V. 60, № 8. P. 646–649.

12. *Johnson R.C., Ahrendt S.A.* The case against preoperative biliary drainage with pancreatic resections. Presented at the 6th World Congress of the international Hepato-Pancreato-Biliary Assotiation. Washington, 2004.

13. *Smith R.A., Dajani K., Dodd S. et al.* Preoperative Resolution of Jaundice Following Biliary Stenting Predicts More Favourable Early Survival in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma // Ann. Surg. Oncol. 2009. V.15. №11. P. 3138–3146.

14. *Takahashi T., Togo S., Tanaka K. et al.* Safe and Permissible Limits of hepatectomy in Obstructive Jaundice Patients // Wld J. Surg. 2008. V. 28. P. 475–481.

15. *Ничитайло М.Е., Грубник В.В., Лурин И.А. и др.* Видеоэндоскопическая диагностика и минимально инвазивная хирургия холедохолитиаза. К.: Медицина, 2013, 295 с.

16. *Огородник П.В., Коломійцев В.І., Кушнірук О.І. та ін.* Ендоскопічне дренування біліарної системи при гострій обтурації спільної жовчної протоки // Клінічна хірургія. 2013. № 8. С. 24–29.

17. *Истомин Н.П., Султанов С.А., Архипов А.А.* Двухэтапная тактика лечения желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом // Хирургия. 2005. Т. 1. С. 48–50.

18. *Алексеев Н.А., Снигирев Ю.В., Тараскина Е.Б. и др.* Лапароскопические и минилапаротомные операции в лечении холецистохоледохолитиаза // Анналы хирургической гепатологии. 2012. V. 17 (3). С. 75–79.

19. *Saidi R.F., Elias N., Ko D.S. et al.* Biliary reconstruction and complications after living-donor liver transplantation // HPB (Oxford). 2009. V. 11. P. 505–509.

20. *Гальперин Э.И., Ветшев П.С.* Руководство по хирургии желчных путей. М.: Изд. дом «Видар-М», 2006. 568 с.

21. *Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев О.Д.* Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. Тула: ИПП «Гриф и Ко». 2000. 312 с.

22. *Кулезнева Ю.В., Бруслик С.В., Мусаев Г.Х. и др.* Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы // Анналы хирургической гепатологии. 2011. № 16. С. 35–43.

23. *Смирнов Е.В.* Хирургические операции на желчных путях. Москва, 1974. С. 238.

24. *Shimizu T., Yoshida K.* The rule of the serum bilirubin changes after biliary decompression in patients with severe jaundice // Hepatologica Jap. 1978. V. 19. P. 479–485.

25. *Shimizu T., Sato O., Tsukada K.* Reestimation of the bilirubin decrease rate «b» (b value) in patients with obstructive jaundice // J. Hep. Bil. Pancr. Surg. 1996. V. 3. P. 12–16.

26. *Гальперин Э.И.* Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения // Анналы хирургической гепатологии. 2011. Т. 16, № 3. С. 16–25.

В.В. Бойко, Ю.В. Авдосьєв, А.Л. Сочнєва

БІЛІАРНА ДЕКОМПРЕСІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ДОБРОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГЕПАТИКОХОЛЕДОХУ, УСКЛАДНЕНИМИ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

Проаналізовано результати лікування 34 пацієнтів з доброякісними захворюваннями гепатикохоледоху, ускладненими механічною жовтяницею. В основній групі 14 (41,1%) пацієнтам з метою біліарної декомпресії виконані антеградні ендобіліарні втручання, в групі порівняння 19 (55,9%) пацієнтам спроби ретроградної біліарної декомпресії були невдалими. На другому етапі хірургічного лікування виконувалися реконструктивно-відновлювальні операції або застосовувалися «rende-vouze» втручання. У низки пацієнтів антеградні ендобіліарні втручання стали єдиними у лікуванні. Проведено оцінку відповіді механічної жовтяниці на біліарну декомпресію за допомогою формули T. Shimizu і K. Yoshida. Застосовуючи антеградні ендобіліарні втручання, нам вдалося знизити розвиток ускладнень біліарної декомпресії порівняно з пацієнтами, у яких була невдала спроба ендоскопічного лікування, з 15 (78,9%) до одного (6,67%), а також знизити кількість ускладнень після реконструктивно-відновних операцій з 10 (52,6%) до 1 (6,67%) та рівень летальності з 2 (10,5%) до 1 (6,67%).

Ключові слова: *доброякісні захворювання гепатикохоледоху, механічна жовтяниця, біліарна декомпресія, реконструктивно-відновлювальні операції.*

V.V. Boyko, Yu.V. Avdosyev, A.L. Sochnieva

BILIARY DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH BENIGN DISEASES OF MAIN BILE DUCT, COMPLICATED BY MECHANICAL JAUNDICE

We analyzed the results of treatment of 34 patients with benign diseases of main bile duct, complicated by mechanical jaundice. In the main group 14 (41.1%) patients for the purpose of biliary decompression performed antegrade endobiliary intervention in the comparison group, 19 (55.9%) patients retrograde biliary decompression attempts were unsuccessful. The second stage of surgery performed reconstructive surgery or used «rende-vouze» intervention. In a number of patients, antegrade endobiliary interventions became the only one stage of treatment. An evaluation of the response of mechanical jaundice to biliary

decompression was performed using the formula of T. Shimizu and K. Yoshida. Applying antegrade endobiliary intervention, we were able to reduce biliary decompression complications compared with patients who have had an unsuccessful attempt at endoscopic treatment from 15 (78.9%) to 1 (6.67%), as well as reduce the number of complications after reconstructive operations from 10 (52,6%) to 1 (6,67%) and the level of mortality from 2 (10,5%) to 1 (6,67%).

Keywords: *benign diseases of main bile duct, mechanical jaundice, biliary decompression, reconstructive operations.*

Надійшла до редакції 18.09.17

УДК 616-089.844-001.4-009.852

Д.А. Пасичный

КУОЗ « Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи им. проф. А. И. Мещанинова»

КОНТРАКЦИЯ РАНЫ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ТКАНЕВОЙ ЭНДО- И ЭКЗОЭКСПАНСИИ

Представлены данные о патофизиологии контракции ран и её связи с развитием грануляционной ткани, подвижностью и отёком окружающих рану тканей, уровнем тканевой гипоксии. Показано, что грануляционная ткань выполняет функцию биомеханического регулятора перестроечных и регенерационных процессов в околораневых тканях, эффективность которого зависит от подвижности окружающих тканей и путей распространения отёка. Сделан вывод, что контракция ран и такие хирургические методы, как мобилизация крёв раны, тканевая эндо- и экзоэкспансия, основываются на действии одинаковых физиологических факторов.

Ключевые слова: *контракция ран, заживление раны, тканевое растяжение (дермотензия), пластическая хирургия.*

Полнослойные дефекты кожи теплокровных частично закрываются в результате концентрического стягивания краёв раны (её контракции). Контракция раны – восполнение раны околораневыми тканями путём их растяжения и втягивания к её центру силами грануляционной ткани [1, 2]. Природу возникновения этих сил поясняют напряжением грануляционной ткани за счёт её постоянного рассасывания в зоне эпителиального ободка и склерозирования [3–5]; сокращением фибриллового аппарата миофибробластов грануляционной ткани, действие которого подобно хемомеханическим реакциям в гладкомышечной клетке [6–9]; совместным действием сил миофибробластов и вновь образованных коллагеновых волокон, сократительная способность которых не меньше, чем у клеток [10–12]. Контракция раны появляется в период восполнения раны грануляционной тканью в среднем на 7-е – 10-е сутки [8, 13, 14]. Она наиболее выражена в областях с подвижной кожей на животе, спине, шее, ягодицах, бедре. Здесь в результате контракции может восполняться около 90% площади раны при её значениях до 50 см^2 [4, 14]. На конечностях кожа менее подвижна, меньше и вклад контракции в заживление ран, например, на предплечье он составляет 20 – 25%. Наименее подвижна кожа внутреннего и заднего отделов пятки и подошвы стопы. Здесь практически отсутствует контракция, а раны с диаметром более 2 см уже требуют пластического восстановления [15].

Таким образом, закрытие ран в областях подвижной кожи с площадями до 50 см^2 происходит за счёт контракции, а в областях её малой подвижности – за счёт преимущественного разрастания краевых тканей.

По мнению автора статьи, на выраженность контракции раны существенное влияние оказывают факторы, которые возникают до действия сил грануляционной ткани и к которым можно отнести снижение упругости околораневых тканей, растяжение этих тканей изнутри воспалительным отёком, возможность распространения отёка вдоль поверхности тканей.

В ходе ответного на повреждение воспаления околораневые ткани испытывают действие лизосомных ферментов и метаболитов кислорода, продуцируемых фагоцитарными клетками; литического комплекса комплемента плазмы и тканевой жидкости; экссудативного отёка; изменяющихся физико-химических условий – тканевой гипоксии, метаболического ацидоза, гиперосмии, гиперонкии и гипериония. Происходит мукоидное и фибриноидное набухание, вплоть до растворения коллагеновых и эластичных волокон

© *Д.А. Пасичный, 2017*

[15–20], а следовательно, и снижение упругости тканей прогрессивно нарастает в первые 15 – 20 минут …4 – 6 часов [21, 22]. На 2-е сутки её уровень в дерме достигает 82 – 83% при норме в сосочковом слое 61% и сетчатом 71 – 72% [14, 23]. Этот прирост воды в 11 – 21% в основном приходится на интерстициальную жидкость, доля которой вместе с лимфой в норме составляет 15 – 18% [17–19]. То есть объем интерстициальной жидкости увеличивается в 1,6 – 2,4 раза, а линейные размеры тканей (как корень кубический из этого объема) – в 1,17 – 1,55 раза. Это в 1,7 – 5,5 раза выше допустимой деформации коллагеновых волокон, равной 0,1 [24], следовательно, ведёт к их разрывам и растяжению тканей. Таким образом, снижение упругости околораневых тканей возникает в результате прогрессивно нарастающего в первые часы – сутки биохимического и гидравлического воздействия на их структуры, приводящего к повреждению стромальных волокон, расслоению и растяжению тканей.

Гистологические исследования подтверждают, что альтерация околораневых тканей обнаруживается уже в 1-е сутки и нарастает к 6-м суткам [14, 22, 25]. В соединительных тканях дермы, подкожной клетчатке, а затем и в мышцах экссудат и различные клетки крови скапливаются около кровеносных сосудов, проникают между прослойками тканей, коллагеновыми и эластичными волокнами, раздвигая и разрывая их. Волокна «местами имеют вид коротких и неправильных обрывков», а уровень альтерации тканей спадает в направлении от края дефекта [25]. С 3-го – 4-го дня одновременно с деструктивными процессами в тканях пролиферирует эндотелий, появляются сосудистые почки, начинается рост грануляции краёв, а затем и дна раны. Грануляции заполняют дефект к 7-м – 9-м суткам [14, 22, 25].

Высокая подвижность кожи, например в области живота, является следствием её соединения с рыхлой и толстой жировой клетчаткой с крупными дольками в сетчатых ячейках, которые способствуют распространению экссудата в околораневых тканях в направлении их поверхности [26, 27]. В отличие от неё кожа на любом участке конечности имеет в несколько раз меньшую подвижность. Так, согласно оценкам автора статьи, амплитуды смещения точек кожи в области конечностей и живота различаются в среднем в 3 – 4 раза. Более жёсткая структура кожи конечностей и (или) её связей с подлежащими тканями способствует распространению экссудата при воспалении в глубину, а не в ширину [27–29]. В этих случаях вклад контракции в заживление раны падает, так как уменьшаются площадь отёка и избыток кожи, возникающие при спаде. Кроме того, снижаются также возможности растяжения малоподвижной за пределами отёка околораневой кожи силами грануляционной ткани.

Практически неподвижной можно считать кожу подошвенной и ладонной поверхностей. К особенностям строения и связей кожи подошвы стопы и пятки по сравнению с подвижной кожей живота можно отнести следующее:

• толщина рогового слоя, а следовательно, и его жёсткость, выше в среднем примерно в 17 раз и составляет 35% от толщины собственной дермы, а если учесть также, что кератиноциты в этом слое уплотняются с 15–18 до 0,7–1,0 мкм и в силу этого ужесточают его в 20 раз, то роговой слой этих отделов существенно снижает подвижность кожи в целом [26, 30, 31];

• слой дермы тоньше в три раза, имеет хорошо развитую и плотную сеть более грубых коллагеновых волокон;

• гиподерма в шесть раз более тонкая, состоит из более мелких ячеек жировых долек с более плотными перегородками – пластинами, которые основаниями вплетаются в более плотную фасцию – апоневроз [26, 27, 32, 33];

• распространение экссудата при воспалении выражено в глубину, а не в ширину [5, 27].

Кожа ладонной поверхности кисти, подкожная клетчатка и ладонный апоневроз представляют собой единый прочно сросшийся малоподвижный «пласт», строение и характеристики слоёв в котором подобны таковым в коже подошвы стопы [26, 28].

Подвижность кожи на различных участках конечностей, кроме поверхностной фасции, ограничивают и стабилизируют собственные фасции мышц, их расщепления в виде поверхностных и глубоких листов, перегородок, связок, удерживателей сухожилий и мышц; их уплотнения и утолщения, сращивания с костями, образования типа фиброзных и костно-фиброзных футляров, а также отсутствие или слабая выраженность жировой клетчатки, мелкоячеистая структура и пластинчатость перегородок последней (в области ладоней, стопы, дельтовидной мышцы) [29, 33, 34]. Воспалительные процессы на конеч-

ностях, особенно нижних, встречаются часто. При этом в большинстве случаев инфекция распространяется в глубину [28].

Новообразование соединительной ткани, её катаболизм и синтез обеспечиваются клеточными комплексами, прежде всего кооперацией клеток лимфацит-макрофаг-фибробласт, и контролируются системами генетического и эпигенетического уровня [13, 16, 22, 35]. Так, в ответ на воспаление (в период 3–8 суток) или при инволюции соединительной ткани преобладает фиброплазия её элементов; при росте – синтез, а при ремодуляции, когда разрушаются одни (избыточные, функционально инертные или перегруженные) и продуцируются другие её структуры, происходит интенсификация обоих процессов [11, 13, 36].

К стимулирующим эти процессы условиям относят воспалительный ацидоз и гипоксию околораневых тканей, характеризуемых уровнями кислотности pH=6,0–7,2 и парциальным давлением кислорода pO_2=0–30 мм рт. ст. [14, 37].

Ацидоз активирует каталитические ферментативные реакции [38] и интегрирование трансформирующего фактора роста с поверхностными рецепторами клеток. Этот фактор стимулирует выделение моноцитами-макрофагами факторов роста фибробластов, коллагенов и сосудов и, наряду с ними, является наиболее вероятным модулятором роста сосудов и ткани [20].

Гипоксия и связанные с её градиентами пролиферация и хемотаксис клеток определяют направление и интенсивность роста соединительной ткани. Процессы роста этой ткани и сосудов сходны, синхронны и взаимосвязаны: перициты сосудов являются источником фибробластических клеток [39]; секреты фибробластов – фибронектины, гликозаминогликаны и коллагены, являются регуляторами роста и «подложкой» сосудов [40]; секрет эндотелиальной клетки – интерлейкин-1 – усиливает пролиферацию и миграцию фибробластов и синтез коллагенов [35], а металлопротеазы этих клеток регулируют рост и ремодуляцию тканей [20, 35]. При этом фибробластические клетки являются «строителями» и «архитекторами» соединительной ткани в соответствии с локальной их функцией с учётом фиброклазии и синтеза её элементов [13, 35], а также коцентрического стягивания околораневых тканей в область дефекта. Причём процессы формирования тканей ещё длительно продолжаются и после закрытия раны [4, 8, 41, 42].

Рост фибробластов и синтез коллагена начинается при уровнях гипоксии не менее 10 и 20 мм рт. ст., но уже при уровнях 25 мм рт. ст. синтез достигает 50%, а затем и максимального значения. С ростом неоваскуляризации гипоксия уменьшается, удаляются излишки лактата и при устранении гипоксических градиентов рост сосудов прекращается, а синтез коллагена усиливается до физиологически необходимого уровня [11, 35]. Так, при уровнях гипоксии pO_2= 15, 40, 75 и 150 мм рт. ст. в культуре моноцитов-макрофагов наивысшая ангиогенетическая активность обнаруживалась pO_2= 15 мм рт. ст. и pH=6,5, которая снижалась с ростом pO_2 и прекращалась при pO_2= 150 мм рт. ст. независимо от уровня кислотности. В тканях роговицы глаза кролика останавливали рост и вызревание капилляров при повышении уровня pO_2 выше 100 мм рт. ст. и возобновляли их путём создания гипоксии при уровнях васкуляризации тканей 15, 30, 60 и 70% [43, 44]. Следует отметить, что выраженная гипоксия (pO_2= 0–2 мм рт. ст.) характерна при развивающихся инфекциях и некрозах тканей [45]. С понижением гипоксии до pO_2=(71±19) мм рт. ст. вероятность развития инвазивных некротических инфекций снижается с 0,21 до 0,036 [37]. Гипоксия и ацидоз околораневых тканей возникают в ответ на действие сил грануляционной ткани, так как при этом они испытывают упругую деформацию растяжения вдоль направлений действия сил и сжатия в поперечных к ним направлениях [46]; альтерации структур, сдерживающих растяжение тканей, вплоть до их разрывов, например, мышц в местах фиксации к ним кожи [25], их ползучей деформации в результате продолжительного напряжения [47]; сдавливания сосудов и биологической выбраковки ненагруженных сжимаемых структур [35]. При снижении подвижности околораневых тканей грануляционная ткань наращивает стягивающие усилия за счёт уплотнения и заметного утолщения фиброзного слоя и самой ткани в целом. Это затрудняет её рассасывание, и раны заживают с образованием в центре более обширного рубца [15, 28]. Отсюда следует, что грануляционная ткань, наряду с функциями растяжения и сдвигания к центру околораневых тканей, выполняет также роль особого биомеханического регулятора перестроечных и регенерационных процессов в этих тканях.

Выводы

1. Важными факторами концентрического стягивания краёв раны следует считать повышение податливости околораневых тканей при воспалении, их гидравлическое растяжение изнутри экссудативным отёком, а также традиционно рассматриваемое их растяжение силами грануляционной ткани вдоль поверхности кожи. При этом аналогами названных факторов в хирургии ран является мобилизация краёв раны, тканевая эндо- и экзоэкспансия.

2. Грануляционная ткань выполняет функцию биомеханического регулятора перестроечных и регенерационных процессов в околораневых тканях через силовое воздействие на них.

3. В околораневых тканях с низкой подвижностью, например на конечностях, их структура ограничивает распространение экссудата в ширину, в результате чего уменьшается отношение площадей растянутых отёком тканей и дефекта, скорость и вклад контракции в заживление раны. При этом аналогичная ситуация возникает при увеличении площади раны.

Список литературы

1. *Rittie L.* Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals // J. Cell Communication and Signaling. 2016. Vol. 10, № 2. P. 103–120.

2. *Ehrlich H.P., Hunt T. K.* Collagen Organization Critical Role in Wound Contraction // Advances in Wound Care. 2012. Vol. 1, № 1. P. 3–9.

3. *Краузе Н.И.* Грануляционное заживление и раневой рубец // Хирургия. 1946. № 4. С. 131–139.

4. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / под. ред. М.И. Кузина, Б.М. Костючёнок. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990. 592 с.

5. *Безуглая Е.П., Белов С.Г., Гунько В.Г. и др.* Теория и практика местного лечения гнойных ран; под ред. Б.М. Даценко. К.: Здоров'я, 1995. 384 с.

6. *Majno G., Gabbiani G., Hinschel B.J. et al.* Statkov Contraction of granulation tissue in vitro: similarity to smooth muscle // Science. 1971. Issue 3996, Vol. 173. P. 548–550.

7. *Gabbiani G., Hirschel B.J., Ryan G.B. et al.* Granulation tissue as a contractile organ: a study of structure and function // J. Experimental Medicine. 1972. Vol. 135, № 4. P. 719–734.

8. *Ефимов Е.А.* Посттравматическая регенерация кожи : эксперим. исследование. М.: Медицина, 1975. 312 с.

9. *Ефимов Е.А.* Кожа // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : Руководство. Изд. АМН СССР; под ред. Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1987. С. 84–100.

10. *Forrest L.* Current concept in soft connective tissue wound haling // Brit. J. Surg. 1983. Vol. 70. Issue 3. P. 133–140.

11. *Hunt T.K.* Basic principles of wound healing // J. trauma. 1990. Vol.30, № 12 (Suppl). P. 122–128.

12. *Линарес Х.А., Карваял Х.Ф., Паркс Д.Х.* Лечение гипертрофий: спорные и этиопатогенетические аспекы; пер. с англ. И.И. Юрасова // Ожоги у детей. М.: Медицина, 1990. С. 413–440.

13. *Серов В.В., Шехтер А.Б.* Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. С. 312.

14. *Рычков Ю.Г., Шапошников Ю.Г., Решетникова Е.А.* Физиологическая генетика человека в проблеме заживления ран. М.: Наука, 1985. С. 183.

15. *Васютков В.Я., Проценко Н.В.* Трофические язвы стопы и голени. М.: Медицина, 1993. 160 с. (Б-ка практ. врача. Важнейшие вопросы хирургии).

16. *Маянский Д.Н.* Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.

17. *Ошацки Я.* Строение организма // Патофизиология хирургических заболеваний / под общ. ред. Я. Ошацки. Варшава: Польское гос. мед. изд-во, 1967. С. 1–11.

18. *Адо А.Д., Адо М.А., Бочков Н.П. и др.* Патологическая физиология; под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1994. 468 с.

19. *Kee J.L., Paulanka B.J., Polek C.* Handbook of fluid, electrolyte, and acid-base imbalances. Delmar, Cengage Learning, 2010. P. 418.

20. *Пальцев М.А., Иванов А.А.* Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.

21. *Rocchio M.A., Randall H.T.* Wound kinetics: water and electrolyte changes from zero to sixty days in clean wounds // Am. J. surgery. 1971. Vol. 121, № 4. P. 460–466.

22. *Шапошников Ю.Г., Решетников Е.А., Рудаков Б.Я. и др.* Диагностика и лечение ранений; под. ред. Ю.Г. Шапошникова. М.: Медицина, 1984. 344 с.

23. *Акимов В.Г., Альбанова В.И., Богатырёва И.И. и др.* Физиология и биохимия кожи в норме и патологии // Патология кожи. Т. 1; под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. М.: Медицина, 1993. С. 118–161.

24. *Березовский В.А., Колотилов Н.Н.* Биофизические характеристики тканей человека: Справочник. К.: Наук. думка, 1990. 224 с.

25. *Аничков Н.Н., Волкова К.Г., Гаршин В.Г.* Морфология заживления ран. М.: Медгиз, 1951. 123 с.

26. *Калантаевская К.А.* Морфология и физиология кожи человека. К.: Здоров'я, 1972. 268 с.

27. *Краев А.В.* Анатомия человека. Т. 2. М.: Медицина, 1978. 352 с.

28. *Огнев Б.В., Фраучи В.Х.* Топографическая и клиническая анатомия. М.: Медгиз, 1960. 578 с.

29. *Островерхов Г.Е., Бомаш Ю.М., Лубоцкий Д.Н.* Оперативная хирургия и топографическая анатомия: учеб. для студентов мед. вузов; УМО по мед. и фарм. образованию вузов в России. Изд. 5-е, испр. М.: МИА, 2005. 735 с.

30. *Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А.* Гистология: введение в патологию // под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Челышева. М.: ГЭОТАР, 1997. 960 с.

31. *Ross M.H., Pawlina W.* Histology: a text and atlas : with correlated cell and molecular biology. Philadelphia, Wolters Kluwer Health. Seventh edition, 2016. 984 p.

32. *Кованов В.В., Травин А.А.* Хирургическая анатомия конечностей человека. М.: Медицина, 1983. 496 с.

33. *Susan Standring, Neil R. Borley, Patricia Collins et al*. Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice; editor in chief S. Standring. [40th ed.]. Cnurchill Livingstone Elsevier, Elsevier Limited. 2008. 1551 p.

34. *Кульчицкий К.И., Бобрик И.И.* Оперативная хирургия и топографическая анатомия. К.: Вища шк., 1989. 472 с.

35. *Шехтер А.Б., Серов В.В.* Воспаление и регенерация // Воспаление: Руководство для врачей; под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. С. 200–218.

36. *Кузин М.И., Шимкевич Л.Л.* Патогенез раневого процесса // Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / под. ред. М.И. Кузина, В.М. Костючёнок. М.: Медицина, 1990. С. 90–120.

37. *Hopf H.W., Hunt T.K.* The role of oxygen in wound repair and wound infection // Musculoskeletal infection; ed. by J.L. Esterhai, A.G. Gristina, R. Poss; supported by the American Academy of Orthopaedic Surgeons and the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Workshop. Dallas, Texas, Nov. 8–10, 1990. Mexico, 1992. P. 329–339.

38. *Страйер Л.* Биохимия. М.: Мир, 1984. Т.1. 232 с.

39. *Саркисов Д.С.* Сосуды // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Л.И. Арунин, А.Г. Бабаева, В.Б. Гельфанд и др. / под ред. Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1987. С. 295–306.

40. *Montes G.S., Junqueira L.C.U.* Histochemical localization of collagen and of proteoglycans in tissues // Collagen; Ed. M.E. NIMNI. Boca Raton: CRC Press, 1988. Vol. 2, P. 41–72.

41. *Манько Ю.К.* Экспериментальные и клинические наблюдения за восстановительными изменениями в коже, окружающей рану // Бюл. эксперим. биологии. 1961. Т. 52, № 9. С. 101–105.

42. *Красникова Н.А.* Радиоавтографическое исследование синтеза ДНК в коже, окружающей рану, у безволосых мышей // Бюл. эксперим. биологии. 1974. Т.77, № 5. С. 92.

43. *Khighton D.R., Schumerth S., Fiegel V.* Environmental regulation of macrophage angiogenesis // Angiogenesis mechanism and pathobiology / Ed. by D.B. Rifkin, M. Klagsbrum. New York: Cold spring harbor laboratory, 1987. P. 150–155.

44. *Knighton D.R., Hunt T.K. Scheuenstuhl H. et al.* Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages // Science. 1983. Vol. 223. P. 1283–1285.

45. *Nunikoshi J.* Oxygen and wound healing // Clin. Plast. Surg. 1977. № 4. P. 361–374.

46. *Gibson T.* The physical properties of skin // Reconstructive plastic surgery / Ed. J. M. Converse. Philadelfia. 1977. Vol. 1. P. 69–77.

47. *Вильямс Д.Ф., Роуф Р.* Имплантаты в хирургии. М.: Медицина, 1978. С. 552.

Д. А. Пасічний

КОНТРАКЦІЯ РАНИ ЯК ПРОЯВ ТКАНИННОЇ ЕНДО- ТА ЕКЗОЕКСПАНСІЇ

Наведені дані щодо патофізіології контракції ран та її зв'язку з розвитком грануляційної тканини, рухливістю та набряком оточуючих тканин, рівнем тканинної гіпоксії. Показано, що грануляційна тканина здійснює функцію біомеханічного регулятора перебудови та регенераційних процесів у навколоранових тканинах, ефективність якого залежить від рухливості оточуючих тканин і шляхів поширення набряку. Зроблено висновок, що контракція ран і такі хірургічні методи, як мобілізація країв рани, тканинна ендо- та екзоекспансія, ґрунтуються на дії однакових фізіологічних факторів.

Ключові слова: *контракція ран, загоєння рани, тканинний розтяг (дермотензія), пластична хірургія.*

D. A. Pasichniy

WOUND CONTRACTION AS MANIFESTATION OF TISSUE ENDO- AND EXOEXPANSION

Presented is the data on pathophysiology of wound contraction and its connections with the development of granulation tissue, mobility and edema of the wound surrounding tissue, level of tissue hypoxia. It is shown that, the granulation tissue performs a function of biomechanical regulator for rebuilding and regeneration processes in wound surrounding tissues, where its effectiveness depends on the mobility of the surrounding tissue and edema's spreading paths. Drawed a conclusion that the wound contraction and such surgical methods as mobilization of wound edges, tissue endo- and exoexpansion were based on the action of identical physiological factors.

Keywords: *wound contraction, wound healing, tissue expansion (dermotension), plastic surgery.*

Надійшла до редакції 30.08.17

УРОЛОГІЯ

УДК 616.62-008.22:616.341-07

С.О. Возіанов*, М.П. Захараш**, Ю.М. Захараш**, Н.А. Севастьянова*, П.В. Чабанов *, В.Ю. Угаров *, А.С. Репринцева ***

** ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ*

*** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ*

**** КНП «ЦПМСД № 2» Солом'янського району, м. Київ*

КОМПЛЕКСНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА Й ГІПЕРРЕФЛЕКСІЇ ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ТОВСТОЇ КИШКИ

Наведено результати діагностики та лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки по гіперрефлекторному типу. Ефективність оцінювали за динамікою зміни скарг, даних опитувальників, урофлоуметрії, електроміографії. Розробили та оптимізували методи лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів і дистального відділу товстої кишки по гіперрефлекторному типу.

Ключові слова: *нейрогенні розлади сечовипускання, нейрогенна дисфункція кишечника, детрузор, урофлоуметрія, електроміографія.*

Вступ

На теперішній час відмічається збільшення категорії хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки. Це призводить до значного зниження якості життя, соціальної дезадаптації, професійної непридатності та інвалідизації пацієнтів. Тому підвищення ефективності лікування хворих із поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки є актуальним [1–3].

Треба відзначити, що на сьогоднішній день немає універсального методу дослідження, на підставі якого можна було б отримати вичерпну інформацію про наявність, варіанти та ступені вираженості розладів функції гіперреактивного сечового міхура і дистального відділу товстої кишки, відсутні ефективні методи його лікування. Тому виникає необхідність вести пошук патогенетично обґрунтованих і безпечних методів лікування [4–7].

Мета дослідження – підвищення ефективності діагностики та лікування хворих з гіперактивним сечовим міхуром з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів і дистального відділу товстої кишки по гіперрефлекторному типу.

Матеріал і методи

Об'єктом дослідження були 138 хворих з гіперактивним сечовим міхуром з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів і дистального відділу товстої кишки, із них 65 чоловіків і 73 жінки. Діагностика функціональних порушень сечового міхура та товстої кишки складалася із збирання скарг і анамнезу, клінічного обстеження, УЗД методів обстеження, а також додаткових методів обстеження, серед яких основне місце займали уродинамічне та електроміографічне дослідження. Застосування вказаних методів обстеження мало мету виявити причини виникнення розладів сечовипускання й акта дефекації, які виникали у хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх відділів сечовивідної системи і нижніх відділів товстої кишки. Урофлоуметричне (УФМ) обстеження хворих проводилось на апараті MERCUR 4000

© С.О. Возіанов, М.П. Захараш, Ю.М. Захараш та ін., 2017

(Німеччина). Для проведення електроміографії (ЕМГ) сечового міхура і дистального відділу товстої кишки та їх сфінктерного апарата використовували електроміограф «Медикор» (Угорщина).

Результати та їх обговорення

При оцінці симптомів клінічних проявів і даних ЕМГ та УФМ виявили дві групи хворих: 1-ша – з підвищеним тонусом нервово-м'язових структур по гіперкінетичному типу, 2-га – з гіпокінетичним тонусом при підвищеному тонусі нервово-м'язових структур.

У 1-шу групу дослідження увійшло 33 чоловіки, середній вік яких склав (42,7±2,2) року, а тривалість захворювання – (13,4±1,2) місяці. Електроміографічне дослідження м'язових структур сечового міхура та товстої кишки дало наступне середнє значення різниці біопотенціалів: детрузора – (47,8±2,3) мкВ, стінки товстої кишки – (65,2±2,8) мкВ, на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (43,7±2,2) мкВ, на зовнішньому сфінктері – (64,6±2,4) мкВ. Тонус сфінктерного апарата товстої кишки на внутрішньому сфінктері дорівнював (65,4±2,6) мкВ, на зовнішньому – (89,8±3,9) мкВ.

УФМ-обстеженням даної групи хворих визначено середнє значення об'єму сечовипускання V – (211±4,7) мл, часу сечовипускання T – (7,9±1,1) с, максимальну об'ємну швидкість потоку сечі Q_{max} – (31,8±1,5) мл/с, середню швидкість сечовипускання Qave – (25,9±1,4) мл/с, час досягнення максимальної швидкості TQ_{max} – (6,8±0,5) с.

У цій же групі обстежено 37 жінок, середній вік яких складав (44,5±2,3) року, а тривалість захворювання – (16,7±1,6) місяці. Середній показник полакіурії у пацієнток цієї групи до лікування складав (17,8±1,5) раза, ніктурії – (4,4±0,5) раза на добу, імперативні позиви склали (5,6±0,4) раза на добу, а імперативне нетримання сечі – (3,6±0,4) раза на добу. Показник оцінки опитувальника PPBC склав (4,9±0,5) бала.

Обстежуючи м'язові структури сечового міхура та товстої кишки за допомогою ЕМГ, визначили середнє значення різниці біопотенціалів детрузора – (49,1±2,9) мкВ, стінки товстої кишки – (62,5±2,1) мкВ, на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (44,2±2,4) мкВ, на зовнішньому сфінктері – (63,1±2,7) мкВ. При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки спостерігали на внутрішньому сфінктері (55,3±1,5) мкВ, на зовнішньому – (71,2±2,8) мкВ.

Середні показники УФМ у хворих цієї групи були наступними: об'єм сечовипускання V – (224±4,7) мл, час сечовипускання T – (9,3±0,8) с, максимальна об'ємна швидкість потоку сечі Qmax – (31,7±1,5) мл/с, середня швидкість сечовипускання Qave – (24,1±1,4) мл/с, час досягнення максимальної швидкості TQmax – (6,3±0,3) с.

В 2-й групі було обстежено 32 чоловіки, середній вік яких склав (39,8±1,9) року, а тривалість захворювання складала (22,4±1,8) місяці.

ЕМГ-дослідження м'язових структур сечового міхура та товстої кишки показало середнє значення різниці біопотенціалів, а саме детрузора – (29,1±1,1) мкВ, стінки товстої кишки – (56,1±2,4) мкВ, на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (26,8±1,2) мкВ, на зовнішньому – (51,4±2,2) мкВ. При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки на внутрішньому сфінктері було (45,7±1,5) мкВ, на зовнішньому – (64,4±2,6) мкВ.

УФМ-дослідження хворих цієї групи показало наступні середні значення основних показників, а саме об'єм сечовипускання V – (234±3,9) мл, час сечовипускання T – (21,0±1,7) с, максимальна об'ємна швидкість потоку сечі Q_{max} – (16,2±1,4) мл/с, середня швидкість сечовипускання Qave – (11,1±1,2) мл/с, час досягнення максимальної швидкості TQ_{max} – (13,1±1,2) с.

В цю групу також увійшло 36 жінок, середній вік яких склав (43,4±2,1) року, а тривалість захворювання – (19,7±1,5) місяці.

ЕМГ м'язових структур сечового міхура та товстої кишки показала середнє значення різниці біопотенціалів детрузора – (27,6±1,1) мкВ, стінки товстої кишки – (46,2±1,1) мкВ, на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (25,2±1,3) мкВ, на зовнішньому сфінктері – (39,4±0,9) мкВ. При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки на внутрішньому сфінктері спостерігали (42,5±1,4) мкВ, на зовнішньому – (53,3±1,5) мкВ.

УФМ хворих цієї групи показала наступні середні значення основних показників: об'єм сечовипускання V – (312±10,2) мл, час сечовипускання T – (29,3±1,9) с, максимальна об'ємна швидкість потоку сечі Q_{max} – (16,6±1,6) мл/с, середня швидкість сечовипускання Qave – (10,4±1,2) мл/с, час досягнення максимальної швидкості TQmax – (5,8±0,4) с.

Отримані дані обґрунтовують відповідну тактику лікування для кожної категорії хво-

рих. У випадках, коли середня швидкість сечовипускання нижче 15 мл/с і показники ЕМГ детрузора нижче 33,5 мкВ, використовували електростимуляцію по стимулюючій методиці. У разі величин показників вище за 15 мл/с і 33,5 мкВ відповідно використовували гальмівну методику електростимуляції.

Після проведення лікування хворих 1-ї групи відмічалося значне покращення як клінічних результатів, так і результатів ЕМГ і УФМ. Нами зафіксовано, що різниця біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки у чоловіків склала: детрузора – (38,2±1,9) мкВ, де покращення склало 25,1% ($p<0,01$), стінки товстої кишки – (60,8±2,1) мкВ, 7,2% ($p<0,001$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (34,7±1,9) мкВ, 25,9% ($p<0,01$), на зовнішньому – (59,3±1,1) мкВ, 8,3% ($p<0,001$). При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки на внутрішньому сфінктері було (58,4±2,3) мкВ, 12% ($p<0,001$), на зовнішньому – (78,7±2,4) мкВ, 14,1% ($p<0,05$) відповідно. Показники УФМ після лікування наступні: об'єм сечовипускання V – (229±4,9) мл; 7,9% ($p<0,05$), час сечовипускання T – (11,3±1,3) с, 30,1% ($p<0,001$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі Q_{max} – (26,4±1,2) мл/с, 20,5% ($p<0,01$); середня швидкість сечовипускання Qave – (20,2±1,2) мл/с, 28,2% ($p<0,01$), час досягнення максимальної швидкості TQ_{max} – (8,2±0,4) с, 17,1% ($p<0,01$).

Різниця біопотенціалів м'язових структур сечового міхура і товстої кишки у жінок цієї групи склала: детрузора – (34,7±1,2) мкВ, де покращення склало 41,5% ($p<0,001$), стінки товстої кишки – (55,6±2,1) мкВ, 12,4% ($p<0,05$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (31,4±1,7) мкВ, 40,8% ($p<0,001$), на зовнішньому сфінктері – (45,8±2,5) мкВ, 37,8% ($p<0,001$). При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки на внутрішньому сфінктері – (49,2±2,1) мкВ, 12,4% ($p<0,05$), а на зовнішньому сфінктері – (64,1±2,1) мкВ, 11% ($p<0,05$) відповідно.

Після закінчення лікування показники УФМ змінювалися наступним чином: об'єм сечовипускання V склав (244±4,9) мл, 8,2% ($p<0,01$), час сечовипускання T – (11,8±0,9) с, 21,2% ($p<0,05$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі Qmax – (27,1±1,5) мл/с, 17% ($p<0,05$), середня швидкість сечовипускання Qave (20,7±1,3) мл/с, 16,4% ($p<0,05$), час досягнення максимальної швидкості TQ_{max} – (8,1±0,6) с, 22,3% ($p<0,01$).

Після лікування чоловіків 2-ї групи різниця біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки склала: детрузора – (39,4±1,7) мкВ, де покращення склало 26,1%, ($p<0,05$), стінки товстої кишки – (62,4±1,8) мкВ, 10,1% ($p<0,05$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (37,2±1,6) мкВ, 28% ($p<0,001$), на зовнішньому – (62,1±2,4) мкВ, 17,2% ($p<0,01$). При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки спостерігали на внутрішньому сфінктері (57,9±1,5) мкВ, 21% ($p<0,05$), а на зовнішньому – (79,8±2,4) мкВ, 19,3% ($p<0,001$) відповідно.

Показники УФМ після 6-го курсу лікування наступні: об'єм сечовипускання V склав (216±3,6) мл, 8,3% ($p<0,01$), час сечовипускання T – (14,1±1,5) с, 49% ($p<0,01$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі Q_{max} – (21,3±1,7) мл/с, 24% ($p<0,05$), середня швидкість сечовипускання Qave – (15,3±1,3) мл/с, 27,4% ($p<0,05$), час досягнення максимальної швидкості TQ_{max} – (8,7±0,9) с, 50,6% ($p<0,01$).

Після лікування жінок цієї групи також відмічалося значне покращення як клінічних, так и лабораторних результатів ЕМГ і УФМ. Різниця біопотенціалів м'язових структур сечового міхура та товстої кишки у жінок склала: детрузора – (33,2±1,2) мкВ, де покращення склало 16,9% ($p<0,001$), стінки товстої кишки – (51,2±1,5) мкВ, 9,8% ($p<0,01$), на внутрішньому сфінктері сечового міхура – (29,2±1,4) мкВ, 13,7% ($p<0,05$), на зовнішньому сфінктері – (42,2±1,0) мкВ, 10,9% ($p<0,05$). При оцінці сфінктерного апарата товстої кишки спостерігали на внутрішньому сфінктері (47,4±1,5) мкВ, 10,3% ($p<0,05$), на зовнішньому – (61,7± 2,1) мкВ, 13,6% ($p<0,01$) відповідно.

Показники УФМ після лікування наступні: об'єм сечовипускання V склав (259±8,6) мл, 20,5% ($p<0,001$), час сечовипускання T – (16,4±1,4) с, 78,7% ($p<0,001$), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі Q_{max} – (22,4±1,8) мл/с, 25,9% ($p<0,05$), середня швидкість сечовипускання Qave – (15,7±1,4) мл/с, 33,8% ($p<0,01$), час досягнення максимальної швидкості TQ_{max} – (4,1±0,4) с, 41,5% ($p<0,01$).

Проведене лікування показало клінічно високу ефективність застосування електростимуляції в залежності від стану тонусу нервово-м'язових структур нижніх сечових шляхів і дистального відділу товстої кишки, що підтверджено даними урофлуометричного обстеження та електроміографії.

Висновки

1. Електроміографія й урофлоуметрія дозволяють об'єктивізувати взаємозв'язок між станом детрузора і тонусом товстої кишки та їх сфінктерним апаратом.

2. Одержані результати були основою для обґрунтування принципів диференційного підходу до лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки.

Список літератури

1. *Blandon R.E., Bharucha A.E., Melton L.J. et al.* Risk factors for pelvic floor repair after hysterectomy. Obstet Gynecol. 2009. V. 113(3). P. 601–608.

2. *Nurko S., Scott S.M.* Coexistence of constipation and incontinence in children and adults // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2011. V. 25, № 1. P. 29–41.

3. *Gormley E.A., Lightner D.J., Burgio K.L. et al.* Diagnosis and treatment of overactive bladder (Non-Neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline // J. Urology. 2012. V. 188. Issue 6, Supplement. P. 2455–2463.

4. *Samaranayake C.B., Luo C., Plank A.W. et al.* Systematic review on ventral rectopexy for rectal prolapse and intussusception. Colorectal disease // J. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2010. V. 12 (6). P. 504–512.

5. *Abrams P., Andersson K.E., Birder L. et al.* Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and fecal incontinence // Neurourol Urodyn. 2010. V. 29. P. 213–240.

6. *Stohrer M., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E. et al.* Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction // Prog. Urol. 2007. May: 17. P. 703–755.

7. *Nygaard I., Shaw J., Egger M.J.* Exploring the association between lifetime physical activity and pelvic floor disorders: study and design challenges // Contemp. Clin. Trials. 2012. V. 33(4). P. 819–827.

С.А. Возианов, М.П. Захараш, Ю.М. Захараш, Н.А. Севастьянова, П.В. Чабанов, В.Ю. Угаров, А.С. Репринцева

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ГИПЕРРЕФЛЕКСИИ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Представлены результаты диагностики и лечения больных с сочетанной нейрогенной патологией нижних мочевых путей и дистального отдела толстой кишки по гиперрефлекторному типу. Эффективность оценивали по результатам оценки динамики изменения жалоб, данных опросников, урофлоуметрии, электромиографии. Полученные результаты позволили разработать и оптимизировать методы лечения больных с сочетанной нейрогенной патологией нижних мочевых путей и дистального отдела толстой кишки по гиперрефлекторному типу.

Ключевые слова: *нейрогенные расстройства мочеиспускания, нейрогенная дисфункция кишечника, детрузор, урофлоуметрия, электромиография.*

S.O. Vozianov, M.P. Zaharash, Yu.M. Zaharash, N.A. Sevast'anova, P.V. Chabanov, V.Yu. Ugarov, A.S. Reprintseva

COMPREHENSIVE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERACTIVE URINARY BLADDER AND HYPERREFLEXIA OF THE DISTAL COLON

The article presents the results of diagnosis and treatment of patients with with a combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and distal colon hyperactive urinary bladder. The evaluation of effectiveness was carried out by assessing the dynamics of change in complaints, questionnaires, uroflowmetry, and electromyography. The obtained data allowed to develop and optimize methods of treatment of patients with a combined neurogenic pathology of the lower urinary tract and distal division of the large intestine hyperactive urinary bladder.

Keywords: *neurogenic disorders in urination, intestine neurogenic dysfunction, detrusor, uroflowmetry, electromyography.*

Надійшла до редакції 25.09.17

ВІЙСЬКОВА МЕДИЦИНА

УДК 612.084::74:621.313.822:616-001.46

В.В. Негодуйко

Военно-медицинский клинический центр Северного региона Министерства обороны Украины, г. Харьков

ИЗМЕНЕНИЯ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ МАГНИТА И ФЕРРОМАГНИТНОГО ИНОРОДНОГО ТЕЛА

Проанализированы результаты экспериментальных исследований, проведенных на кролях. Показаны особенности изменений, происходящих в мышечной ткани различной толщины в динамике при взаимодействии магнита разной силы магнитного поля и инородного тела правильной и неправильной формы. Экспериментальным путем доказана безопасность использования хирургического магнитного инструментария для удаления ферромагнитных металлических инородных тел.

Ключевые слова: *инородное тело, магнит, мышечная ткань.*

Введение

В XXI ст. изменились системы вооружений, характер военных конфликтов, величина и структура санитарных потерь, что потребовало иной хирургической помощи раненым [1, 2]. В современной медицинской науке возникли новые направления, понятия, термины [3–5]. К таким направлениям относится и разработка магнитного хирургического инструментария, который хорошо зарекомендовал себя на этапах оказания квалифицированной и специализированной хирургической помощи. Были созданы наборы хирургического магнитного инструмента, которые используют в условиях военных госпиталей [6, 7]. Изучение изменений, происходящих в мышечной ткани при взаимодействии магнита и ферромагнитного металлического инородного тела, позволяет создать безопасный и малотравматичный инструментарий, а следовательно, повысить качество хирургической помощи.

Цель работы – изучить взаимодействие магнита с разной силой магнитного поля с ферромагнитным металлическим инородным телом на живую мышечную ткань разной толщины, находящуюся между магнитом и ферромагнитным металлическим инородным телом в динамике.

Материал и методы

Оборудованием для исследования служили отрывная испытательная машина Р-0,5 (измерение силы удержания ферромагнитного инородного тела), датчик Холла (измерение силы магнитного поля), измерительная линейка, секундомер, оптико-диагностическое устройство «Green Light» (Германия) с программным обеспечением и насадкой с увеличением 60.

Изучаемая сила магнитного поля неодимового магнита составляла 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 Тл. Магниты с указанным полем в последующем были использованы для изготовления инструмента. Изучаемая толщина мышечной ткани после сдавления – 2, 3, 4 и 5 мм. Временной фактор – 5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут. Эти временные промежутки характеризуют время взаимодействия магнита с инородным телом в тканях во время оперативного вмешательства.

Рана размерами 4 см наносится на подготовленный участок (побритый предварительно за 2 часа до исследования) с помощью скальпеля с выполнением фасциотомии без повреждения мышц. Участок мышц, который планировался для использования в эксперименте, изучали до и после его сдавления, что позволяло оценить особенности микроциркуляции и обратимость изменений.

Магниты представлены неодим-железобор-магнитами в виде шайб размерами 10х8 мм (0,5 Тл), 6х8 мм (0,4 Тл), 7х8 мм (0,3 Тл), 9х8 мм (0,2 Тл). В основу положен магнит в виде шайбы 5х8 мм (0,5 Тл), сила магнитного поля

© В.В. Негодуйко, 2017

которого уменьшалась на 0,1 Тл благодаря добавлению к основному магниту магнитной прослойки разной толщины.

Изучаемые ферромагнитные металлические инородные тела имели форму шайбы размерами 6х4 мм, массой 0,6 г и такую же форму и массу с клиновидным выступом на 1 мм по линии радиуса шайбы. Площадь соприкосновения инородного тела правильной формы с магнитом составила 28,3 мм^2, что соответствовало площади рабочей части магнита, а с инородным телом неправильной формы – 14,1 мм^2, что связано с соприкосновением не всей поверхностью.

Сила удержания магнитами инородного тела составила 0,5 Тл – 2,8 кг; 0,4 Тл – 1,6 кг; 0,3 Тл – 0,8 кг; 0,2 Тл – 0,3 кг.

В живых тканях оценивали степень ишемии и деструкции путем осмотра с помощью оптико-диагностического устройства «Green Light» с программным обеспечением и насадкой (х60). Исследуемая ткань – мышечная. В неизмененной мышечной ткани отсутствуют кровоизлияния и размер капилляров составляет 0,7 мм или более.

Критериями оценки изменений микроциркуляции, выявленных в процессе исследования, были наличие и количество кровоизлияний, сужение просвета капилляров. Наличие, преобладание или равенство одного из двух признаков (кровоизлияния или сужения просвета капилляра) было достаточным для трактовки данных. Изменения в ткани трактовались как незначительные, умеренные и выраженные в зависимости от степени ишемии. Для незначительных изменений характерны единичные кровоизлияния, сужение просвета капилляров в пределах 0,5–0,7 мм. Для умеренных изменений характерны наличие множественных кровоизлияний, сужение просвета капилляров в пределах 0,3–0,5 мм; для выраженных изменений – наличие множественных сливных кровоизлияний, сужение просвета капилляра менее 0,3 мм. Количество измерений по одному параметру составляет 10. В качестве живой модели использовали кролика породы шиншилла, который был фиксирован к станку и обезболен за 15 мин до исследования налбуфином в дозировке 0,3 мг/кг массы тела и местно 0,25%-ным раствором новокаина. Исследовали мышцы задней поверхности бедра.

Данные эксперимента в последующем использовали для создания магнитного инструмента на основе тканещадящего подхода к оперативному вмешательству с учетом времени операции.

Во время эксперимента отмечались типичные изменения мягких тканей по количеству кровоизлияний, увеличивающихся от центра к периферии, что соответствует направлению силовых линий магнитного поля. За основной показатель брались изменения в мышечной ткани на периферии участка сдавления.

Результаты и их обсуждение

Внешний вид используемых в эксперименте неодим-железо-бор-магнитов показан на рис. 1. Внешний вид ферромагнитных металлических инородных тел, используемых в эксперименте, показан на рис. 2. Внешний вид раны с магнитом, инородным телом (металлической шайбы) и участок мышц между магнитом и инородным телом показаны на рис. 3.

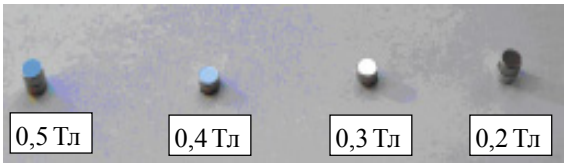


Рис. 1. Внешний вид неодим-железо-бор-магнитов, используемых в эксперименте

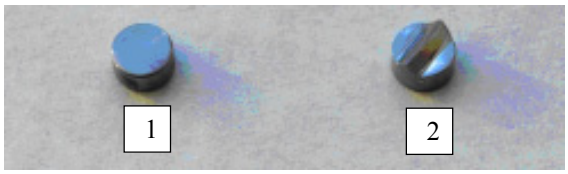


Рис. 2. Внешний вид ферромагнитных металлических инородных тел, используемых в эксперименте:
1 – инородное тело правильной формы в виде шайбы; 2 – инородное тело неправильной формы с наличием клиновидного выпячивания в середине формы на основе шайбы

Рис. 3. Внешний вид экспериментальной раны:
1 – магнит; 2 – участок мышц;
3 – металлическая шайба (инородное тело)

Внешний вид неизмененной мышечной ткани при использовании оптико-диагностического устройства «Green Light», которое позволяет в режиме реального времени оценить изменения в мягких тканях до проведения исследования, показан на рис. 4. Данные, полученные при исследовании взаимодействия магнита с инородным ферромагнитным металлическим телом, показаны на рис. 5.

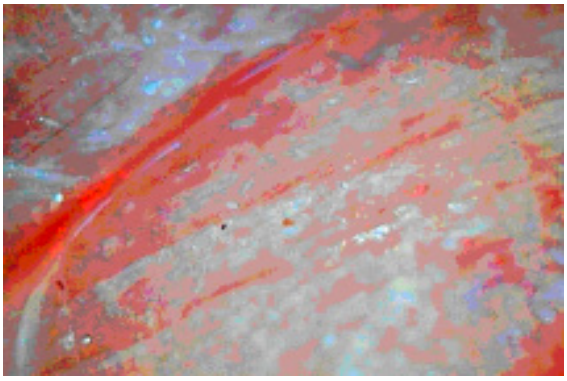


Рис. 4. Внешний вид неизмененной мышечной ткани до проведения исследования, × 60

Изменения в мышечной ткани в зависимости от силы магнитного поля магнита, толщины мышечного слоя в динамике показаны в таблице.

Макроскопическое исследование показало, что участок мышц, находившихся между магнитом и инородным ферромагнитным металлическим телом, представляет собой место сдавления с кровоизлияниями, определяемыми визуально (рис. 6).

При изучении особенностей взаимодействия инородного тела неправильной формы с магнитами с силой магнитного поля 0,4 и 0,5 Тл одновременно наблюдались значительные, умеренные и незначительные изменения. Максимальные изменения в мышечной ткани наблюдались по линии соприкосновения. Все изменения были обратимы, так как временной фактор и сила удержания инородного тела были рассчитаны с учетом минимального повреждающего действия на мышечную ткань (до 30 мин).

Для разработки хирургического магнитного инструмента важным показателем является сила удержания инородного тела. При ее увеличении в результате увеличения размеров магнита, площади соприкосновения и наличии мягких тканей между магнитом и ферро-

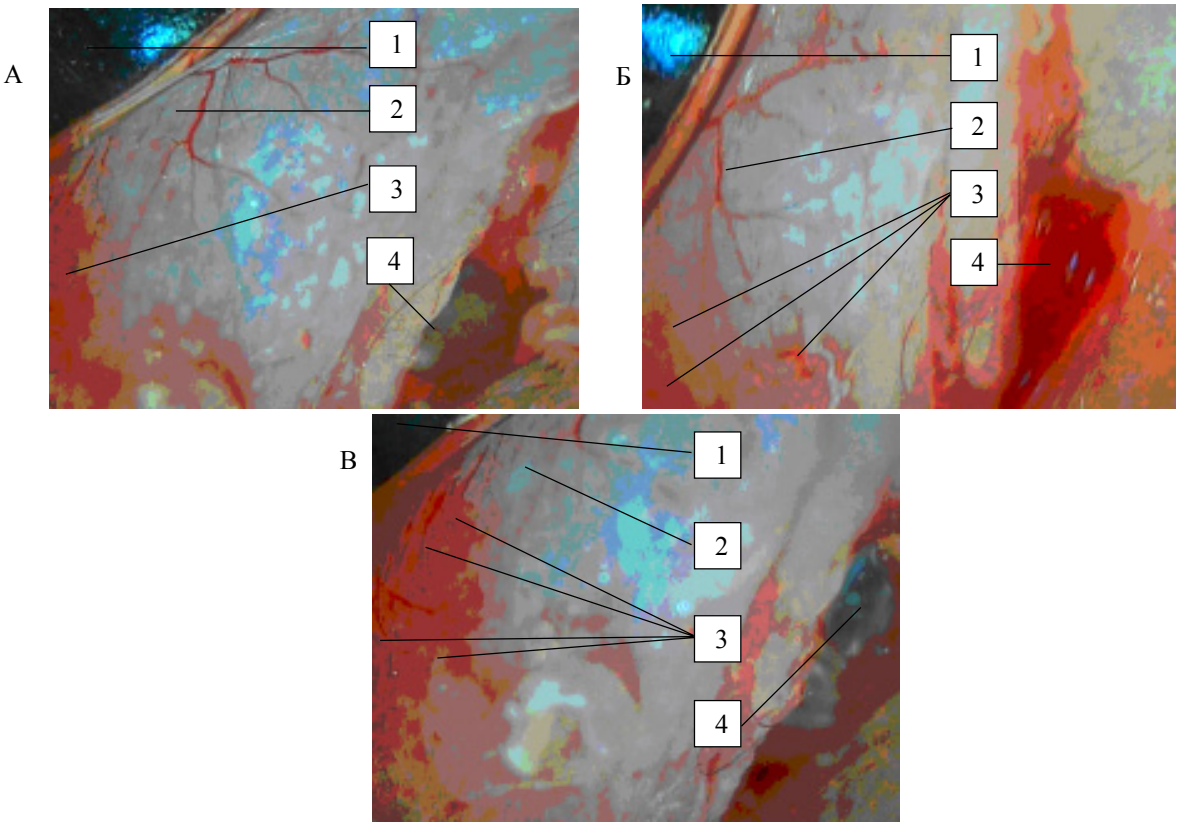


Рис. 5. Данные, полученные с помощью оптико-диагностического устройства «Green Light»: А – незначительные изменения; Б – умеренные; В – выраженные: 1 – магнит; 2 – капилляр; 3 – кровоизлияние; 4 – ферромагнитное металлическое инородное тело; на рисунке Б 4 – раневой экссудат, ×60

Изменения в мышечной ткани в зависимости от толщины мышечного слоя и силы магнитного поля магнита

Толщина слоя, мм	Сила магнитного поля, Тл	Изменения в мышечной ткани в течение времени, мин					
		5	10	15	20	25	30
2	0,2	у	у	у	у	в	в
	0,3	у	у	у	в	в	в
	0,4	у	в	в	в	в	в
	0,5	в	в	в	в	в	в
3	0,2	у	у	у	у	у	в
	0,3	у	у	у	у	у	в
	0,4	у	у	у	в	в	в
	0,5	в	в	в	в	в	в
4	0,2	н	н	н	н	у	у
	0,3	н	н	н	н	в	у
	0,4	н	н	н	у	в	в
	0,5	у	у	у	в	в	в
5	0,2	н	н	н	н	н	н
	0,3	н	н	н	н	у	у
	0,4	н	н	н	н	у	в
	0,5	у	у	у	в	в	в

Примечание. у – умеренные; н – незначительные; в – выраженные.

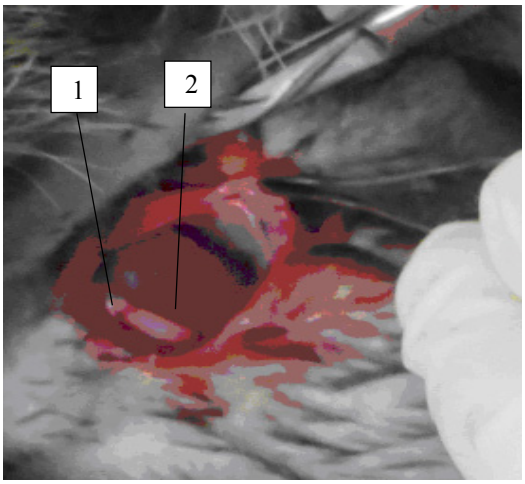


Рис. 6. Место сдавления участка мышечной ткани, определяемое визуально:
1 – место сдавления с кровоизлияниями;
2 – мышца задней поверхности бедра

магнитным металлическим инородным телом возрастает степень повреждающего воздействия на ткань, вплоть до некротических изменений. Эти даные учитывались при создании инструмента с соблюдением тканещадящего и миниинвазивного принципов.

Выводы

1. При уменьшении толщины мышечного слоя и увеличении силы магнитного поля наблюдаются максимальные изменения в ткани.

2. При сдавлении участка мышцы инородным телом неправильной формы изменения в мышечной ткани распределяются неравномерно, наиболее выражены они по линии соприкосновения.

3. Наиболее оптимальными для извлечения ферромагнитных металлических инородных тел являются неодимовые магниты с силой магнитного поля 0,4 и 0,5 Тл при силе удержания 4,8 и 5 кг соответственно и времени удержания до 30 минут, что достаточно для извлечения ферромагнитного металлического инородного тела.

4. Применяемый метод цифровой контактной прижизненной капилляроскопии позволяет объективизировать изменения, наблюдаемые в живых тканях, и является перспективным.

Список литературы

1. *Беленький В.А., Негодуйко В.В.* Особенности применения хирургического магнитного инструмента для диагностики и удаления ферромагнитных металлических инородных тел мягких тканей огнестрельного происхождения // Сучасні аспекти військової медицини. Зб. наук. праць Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. Вип. 23. Додаток. К., 2016. С. 9–10.

2. Вказівки з воєнно-польової хірургії / за ред. Я.Л. Заруцького, А.А. Шудрака. – К.: СПД Чалчинська Н.В., 2014. 396 с.

3. Военно-полевая хирургия: учебник / под ред. Е.К. Гуманенко; Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 768 с.

4. *Михайлусов Р.Н., Негодуйко В.В.* Результаты применения хирургических магнитных инструментов для обследования ран и удаления ферромагнитных инородных тел // Клінічна хірургія. 2016. № 7. С. 58–60.

5. Пат. на корисну модель №100226 (UA). Інструмент магнітний багатофункціональний для діагностики і видалення металевих феромагнітних сторонніх тіл / Михайлусов Р.М., Негодуйко В.В.; Біленький В.А.; заявл. 15.04.15; опубл. 25.08.15. Бюл. № 16.

6. Пат. на корисну модель №100225 (UA). Інструмент для обстеження та вимірювання ранового каналу / Михайлусов Р.М., Негодуйко В.В., Біленький В.А.; заявл. 15.04.15; опубл. 25.08.15. Бюл. № 16.

7. Пат. на корисну модель №105452 (UA). Пристрій гнучкий для видалення феромагнітних сторонніх тіл / Михайлусов Р.М., Великодний О.М., Біленький В.А., Негодуйко В.В., Бородай В.О.; заявл. 04.08.15; опубл. 25.03.16. Бюл. № 6.

References

1. Belen'kiy V.A., Negoduyko V.V. (2016). Osobennosti primeneniya khirurgicheskogo magnitnogo instrumenta dlya diagnostiki i udaleniya feromagnitnykh metallicheskikh inorodnykh tel myagkikh tkaney ognestrel'nogo proiskhozhdeniya // Sovremennyye aspekty voyennoy meditsiny / Sbornik nauchnykh trudov Natsional'nogo voyenno-meditsinskogo klinicheskogo tsentra «GVKG» MO Ukrainy. Vyp. 23. Prilozheniye. K. S. 9–10.

2. Vkazivky z voyenno-polevoyi khirurhiyi / Za redaktsiyeyu Ya.L. Zarutskoho, A.A. Shudraka. – Kyiv: SPD Chalchynska N.V., 2014. 396 s.

3. Voyenno-polevaya khirurgiya: uchebnik. 2-e izd., pererab. i dop.; pod redaktsiyey Ye.K. Gumanenko. M.: GEOTAR-Media, 2015. 768 s.

4. *Mikhaylusov R.N., Negoduyko V.V.* (2016). Rezul'taty primeneniya khirurgicheskikh magnitnykh instrumentov dlya obsledovaniya ran i udaleniya ferromagnitnykh inorodnykh tel // Klinichna khirurgiya. № 7. S. 58–60.

5. Patent na korysnu model № 100226 (UA). Instrument mahnitnyy bahatofunktsionalnyi dlya diahnostyky i vydalennya metalevykh feromahnitnykh storonnikh til / R.M. Mykhaylusov, V.V. Nehoduyko, V.A. Bilenkyy (Ukrayina); zayavl. 15.04.2015; opubl. 25.08.2015. Byul. № 16.

6. Patent na korysnu model № 100225 (UA). Instrument dlya obstezhennya ta vymiryuvannya ranovoho kanalu / R.M. Mykhaylusov, V.V. Nehoduyko, V.A. Bilenkyi (Ukrayina); zayavl. 15.04.2015; opubl. 25.08.2015. Byul. № 16.

7. Patent na korysnu model №105452 (UA). Prystriy hnuchkyy dlya vydalennya feromahnitnykh storonnikh til / Mykhaylusov R.M., Velykodnyy O.M., Bilen'kyy V.A., Nehoduyko V.V., Boroday V.O.; zayavl. 04.08.2015; opubl. 25.03.2016. Byul. № 6.

В.В. Негодуйко

ЗМІНИ В М'ЯЗОВІЙ ТКАНИНІ ПРИ ВЗАЄМОДІЇ МАГНІТУ І ФЕРОМАГНІТНОГО МЕТАЛЕВОГО СТОРОННЬОГО ТІЛА

Проаналізовано результати експериментальних досліджень, проведених на кролях. Показано особливості зміни в м'язовій тканині різної товщини в динаміці при взаємодії магніту різної сили магнітного поля і чужорідного тіла правильної і неправильної форми. Експериментальним шляхом доведено безпеку використання хірургічного магнітного інструментарію для видалення феромагнітних металевих сторонніх тіл.

Ключові слова: *стороннє тіло, магніт, м'язова тканина.*

V.V. Negoduyko

CHANGES IN MUSCLE TISSUE DURING THE INTERACTION OF A MAGNET AND A FERROMAGNETIC METALLIC FOREIGN BODY

The article analyzes the results of experimental studies conducted on rabbits. The features of the change in muscle tissue of different thickness in dynamics are shown in the interaction of a magnet of different strengths of the magnetic field and a foreign body of regular and irregular shape. The safety of using surgical magnetic instruments for the removal of ferromagnetic metallic foreign bodies has been proved experimentally.

Keywords: *foreign body, magnet, muscle tissue.*

Надійшла до редакції 03.07.17

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 613.62:612.8-057.11-056.2:331.438

В.О. Коробчанський, О.В. Григорян

Науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету

УРІВНОВАЖЕНІСТЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ – ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ПРИДАТНОСТІ ДО РОБІТ З ПІДВИЩЕНОЮ НЕБЕЗПЕКОЮ

Урівноваженість нервової системи – властивість нервової системи, яка виражається співвідношенням між процесами збудження і гальмування в корі головного мозку. Для визначення ролі фактора урівноваженості нервових процесів в успішності і безпечності праці був реалізований метод «реакція на рухомий об'єкт». Проведений порівняльний аналіз за наступними ознаками: вид виконуваних робіт, професія, трудовий стаж, вік та стать. Переважна кількість обстежених працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки, за критерієм «урівноваженість нервової системи» відповідають професійним вимогам (94%). До групи «умовно придатних» були віднесені 2% досліджуваних та до «непридатних» – 4%.

Ключові слова: *урівноваженість нервової системи, реакція на рухомий об'єкт, особливо небезпечні професії, професіографія.*

Вступ

Урівноваженість нервової системи належить до основних її властивостей і виражається співвідношенням між процесами збудження і гальмування в корі головного мозку. Урівноваженість нервової системи, що вимірюється за методикою «реакція на рухомий об'єкт», є критеріальною функцією, яка визначає професійну придатність працівників промисловості до робіт з підвищеною небезпекою [1, 2]. Час реакції є інтегральним показником в оцінці проведення збудження, що дозволяє розглядати час реакції на рухомий об'єкт як критерій оцінки процесів збудження і гальмування центральної нервової системи (ЦНС). Це дослідження є однією з найбільш інформативних методик оцінки сили і врівноваженості нервових процесів.

Аналіз статистичних показників часу реакції дозволяє оцінити абсолютний час реакції та урівноваженість процесів збудження і гальмування в ЦНС, їх стійкість (стабільність). Характеристики розподілу часу реакції дозволяють оцінити ступінь напруги, готовності людини до роботи, ступінь стомлення, а в ряді випадків і наявність патологічних функціональних порушень або органічних розладів діяльності ЦНС [2, 3].

Визначення урівноваженості нервових процесів уведено І.П. Павловим. За результатами досліджень школи Б.М. Теплова – В.Д. Небиліцина ця властивість ЦНС розглядається як сукупність похідних властивостей нервової системи, що визначається співвідношенням показників збудження та гальмування в кожній з первинних її властивостей (сила, рухомість, лабільність, динамічність) [3]. Все це відповідає психогігієнічній складовій концепції медицини граничних станів [1, 2, 4], на методологічних засадах якої виконувалася дана робота.

Мета й задачі дослідження – обґрунтування ролі урівноваженості нервової системи як психофізіологічного критерію професійної придатності працівників, які виконують небезпечні роботи.

Методи дослідження

Професіографічна характеристика досліджуваного кола професій і спеціальностей, праця в яких пов'язана з виконанням небез-

© В.О. Коробчанський, О.В. Григорян, 2017

печних робіт, давалася на підставі використання загальновизнаних методів хронометрії, спостереження та опитування [5]. Показник урівноваженості нервових процесів визначався за методикою «реакція на рухомий об'єкт», принцип якої заснований на визначенні співвідношення між процесом збудження та гальмування при реалізації стандартного зорово-рухового рефлексу [6, 7].

Результати та їх обговорення

Досліджували коло робіт працівників ряду професій та спеціальностей. Як довели професіографічні спостереження, для успішного та безпечного виконання працівники повинні володіти певним рівнем розвитку (реалізації) психофізіологічних функцій, однією з яких є реакція на рухомий об'єкт. Дані професіографічні вимоги визначаються необхідністю миттєвої реакції індивідуума на зміну умов і обставин (у ряді випадків критичних) роботи, а також необхідністю ретельного спостереження за навколишнім простором, включаючи контроль за органами керування виробничим процесом і об'єктами, що рухаються.

Як свідчать спостереження, показники урівноваженості нервової системи у представників різних видів робіт з підвищеною небезпекою (n=194) різняться. У працівників, які виконують роботи, пов'язані з нервово-емоційним напруженням (n=26), цей показник складав (0,10±0,05) с; у працівників, які при виконанні роботи використовують вогнепальну зброю (n=4), – (0,90±0,19) с; у працівників, які виконують пожежонебезпечні роботи (n=29), – (1,29±0,42) с; при виконанні робіт на висоті (n=27) – (0,05±0,02) с; у працівників, які виконують роботи під високою напругою (n=19), – (0,07±0,04) с; які управляють транспортом (n=4) – (1,27±0,21) с; при виконанні підземних робіт (n=5) – (0,62±0,16) с, $p>0,05–<0,01$.

Порівняльній аналіз отриманих результатів свідчить, що суттєві, статистично значущі відмінності спостерігалися між величинами показника урівноваженості нервових процесів у представників, які виконують пожежонебезпечні види робіт, і тих, що виконують роботи під високою напругою ($p<0,01$); між роботами на висоті і роботами з використанням вогнепальної зброї ($p<0,01$); між роботою з управлінням транспортом і роботою, пов'язаною з нервово-емоційним напруженням ($p<0,01$). Це є підставою для підвищеної уваги до цього контингенту з точки зору контролю за їх безпосередньою успішною діяльністю, а також заходів із профілактики можливих порушень урівноваженості нервових процесів у періоди та ситуації підвищеного ризику.

Сім з досліджуваних видів робіт, пов'язаних із підвищеною небезпекою, виконують представники дев'яти обстежених професій та спеціальностей. Тому за умов психофізіологічної діагностики був досліджений зв'язок показника критерію «урівноваженість нервових процесів» з конкретною професійною діяльністю.

Величини показника врівноваженості нервової системи в залежності від того, за якою професією працюють робітники (n=138), наступні:

Керівний склад (n=26)	0,34±0,07
Слюсар (n=20)	0,24±0,08
Машиніст (n=8)	0,66±0,25
Майстер (n=8)	0,29±0,14
Інженер (n=14)	0,34±0,16
Електромонтер (n=20)	0,09±0,05
Водій (n=10)	1,29±0,28
Апаратник (n=13)	0,07±0,05
Боєць (n=19)	1,69±0,62

$p>0,05–<0,01$

Порівняльний аналіз свідчить, що найбільші відхилення спостерігаються в групах водіїв і бійців. Значення показника ($p<0,01$) свідчить про певну особливість цієї психофізіологічної функції у названих обстежених. У цьому випадку робітнику важко оперативно реагувати на зміну обставин, що є чинником ризику індивідуальної та загальної безпеки. Високий ризик аварій у водіїв пов'язаний з порушенням зорово-рухового рефлексу через втому.

Протилежний результат пов'язаний з низьким показником урівноваженості нервових процесів і притаманний електромонтерам і апаратникам ($p<0,05$), що є об'єктивним підґрунтям стверджувати про нестійкість нервової системи у обстежених цих груп, порушення співвідношення між процесом збудження і гальмування при реалізації стандартного зорово-рухового рефлексу. Робота електромонтерів пов'язана із ризиком ураження струмом високої напруги. У свою чергу, підвищена стомлюваність є безпосереднім чинником погіршення уваги, що підвищує ризик ураження.

Далі був проведений порівняльний аналіз залежності показників урівноваженості нер-

вової системи від професійного стажу, віку та статі працюючих. Щодо професійного стажу, то процеси збудження та гальмування ЦНС у робітників, які працюють в небезпечних умовах до 10 років, складає (0,50±0,20) с, від 11 до 20 років – (0,31±0,07) с, від 21 до 30 років – (0,18±0,10) с та більше 31 року – (0,40±0,16) с.

Аналогічні зрушення в показниках ключових професійно значущих функцій працівників небезпечних професій спостерігалися в залежності від віку працівників. Так, у працівників віком від 20 до 29 років цей показник склав (0,19±0,07) с, віком 30–39 років – (1,25± 0,74) с, 40–49 років – (0,44±0,08) с, 50–59 років – (0,43±0,36) с, у 60 та більше років – (0,09±0,05) с. Як бачимо, достовірних відмінностей за критеріями віку між групами порівняння не спостерігалось.

Гендерні дослідження показали, що урівноваженість нервової системи у чоловіків значно перевищувала таку у жінок: (0,47±0,15) та (0,07±0,04) с відповідно, що свідчить про меншу напруженість психофізіологічного стану жінок, які виконують небезпечні роботи. Але вірогідність відмінностей між обома групами порівняння свідчить про особливу роль, яка належить професійно важливим функціям у виконанні небезпечних робіт у залежності від статі працюючого.

Проведений аналіз накопиченого експериментального матеріалу (7 видів робіт, 9 професій та спеціальностей, 197 обстежених осіб) довів, що серед усієї сукупності обстежених 94% досліджуваних (n=185) за критерієм урівноваженість нервової системи відповідали вимогам професійної придатності, 2% були умовно придатні, що визначало скорочення терміну до наступного обстеження з двох (для безумовно придатних) до одного року. Професійно непридатних серед усієї сукупності досліджуваних було 4%.

Висновки

1. Урівноваженість нервової системи є визначальною характеристикою професійної придатності працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки. Співвідношення між процесом збудження та гальмування, яке визначається за допомогою стандартного зорово-рухового рефлексу, знаходиться в безпосередньому зв'язку із родом діяльності й відповідною професією працівника та не залежить від його професійного стажу, віку та статі.

2. Найбільші відхилення показника урівноваженості нервової системи від норми були притаманні працівникам, які виконують роботи на висоті та під високою напругою, а саме електромонтерам і апаратникам, які не володіють певним рівнем розвитку психофізіологічних функцій для успішного та безпечного виконання усіх робіт.

3. Другу групу осіб із протилежним характером реагування складали працівники, труд яких був пов'язаний з управлінням транспортом і пожежонебезпечними роботами. До них віднесені такі професії, як водії та бійці. Ці обстежені демонстрували високі показники урівноваженості нервової системи.

4. Показники урівноваженості нервової системи у чоловіків значно перевищують такі у жінок, тому виконання небезпечних робіт більш властиве чоловікам.

5. Переважна кількість обстежених працівників, які виконують роботи підвищеної небезпеки, за критерієм урівноваженість нервової системи відповідають професійним вимогам (94%). До групи умовно придатних були віднесені 2% обстежених, непридатних було 4%.

Список літератури

1. *Богачова О.С., Васильченко І.О., Веремієнко О.В. та ін.* Медицина граничних станів: 30-річний досвід психогігієнічних досліджень / за ред. В.М. Лісового, В.О. Коробчанського. – Одеса: Прес-кур'єр, 2016. – 520 с.

2. *Александрова Ю.И.* Психофизиология. СПб.: Питер, 2010. 463 с.

3. *Маруняк С.В., Мосягин И.Г., Бойко И.М. и др.* Психофизиологические и психологические особенности представителей экстремальных профессий с различными стадиями развития симптома «психосоматические и психовегетативные нарушения» // Военно-медицинский журнал. 2011. Т. 332, № 9. С. 78–80.

4. Авт. свідоцтво 63518. «Комп'ютерна програма «Психодіагностичне тестування з метою встановлення професійної придатності працівників промисловості на роботи з підвищеною небезпекою за психофізіологічними показниками «ProfRisk» / Григорян О.В., Коробчанський В.О. Харків. № 63518; заявл. 17.11.15; зареєстр. 15.01.16. Бюл. № 16.

5. *Коробчанський В.О.* Гігієнічна психодіагностика донозологічних станів у підлітковому та юнацькому віці. Харків: Контраст, 2005. 192 с.

6. Наказ МОЗ України та Державного Комітету України по нагляду за охороною праці від 23.09.94 № 263/121 «Про затвердження Переліку робіт, де є потреба у професійному доборі», із останніми змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 06.06.95 № 102/85.

7. Наказ МОЗ України від 21.05.07 № 246 року «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій», із останніми змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ від 14.02.12 № 107.

В.А. Коробчанский, Е.В. Григорян

УРАВНОВЕШЕННОСТЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ – ВАЖНЫЙ ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ПРИГОДНОСТИ К РАБОТАМ С ПОВЫШЕННОЙ ОПАСНОСТЬЮ

Уравновешенность нервной системы – свойство нервной системы, которое выражается соотношением процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга. Для определения роли фактора уравновешенности нервных процессов в успешности и безопасности труда был реализован метод «реакция на движущийся объект». Проведен сравнительный анализ по следующим признакам: вид выполняемых работ, профессия, трудовой стаж, возраст и пол. Подавляющее число обследованных работников, выполняющих работы повышенной опасности, по критерию «уравновешенность нервной системы» отвечают профессиональным требованиям (94%). К группе условно пригодных были отнесены 2% испытуемых и к «непригодным» – 4%.

Ключевые слова: *уравновешенность нервной системы, реакция на движущийся объект, особо опасные профессии, профессиография.*

V.O. Korobchanskiy, E.V. Grygorian

EQUILIBRIUM OF THE NERVOUS SYSTEM IN FORMING THE PROFESSIONAL FITNESS TO WORKING ON HIGH DANGER

Equilibrium of the nervous system is the property of the nervous system, which is expressed by the ratio between the processes of excitation and inhibition in the cerebral cortex. In order to determine the role of the factor of equilibrium of nervous processes in the success and safety of work, the method was implemented «reaction to a moving object». A comparative analysis was carried out on the following features: type of performed work, occupation, seniority, age and gender. The vast majority of surveyed workers who carry out work of high danger, according to the criterion of «equilibrium of the nervous system» meet professional requirements (94%). To the group of «conditionally suitable» were 2% studied and 4% «unfit».

Keywords: *equilibrium of nervous system, reaction to moving object, highly dangerous occupations, job specification.*

Надійшла до редакції 11.07.17

ЮВІЛЕЙ

ОЛЬГА ВІКТОРІВНА НІКОЛАЄВА – ВЗІРЕЦЬ ЖІНОЧНОСТІ ТА ПРОФЕСІОНАЛІЗМУ

У цьому році свій ювілей відсвяткувала завідувач кафедри патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету доктор медичних наук, професор Ніколаєва Ольга Вікторівна.

Народилася Ольга Вікторівна в місті Харкові в сім'ї службовця й вчительки. Вся її трудова діяльність тісно пов'язана з медициною. Ще змалечку Ольга Вікторівна постійно всіх лікувала і мріяла стати лікарем. Рукою долі це бажання здійснилося. Змолоду в неї проявилася така риса характеру, як наполегливість при досягненні поставленої мети. Закінчивши з золотою медаллю школу в 1974 році, три роки вона працювала виїзним санітаром 7-ї підстанції Харківської міської станції швидкої допомоги. У 1977-му вступила на 1-й курс педіатричного факультету Харківського медичного інституту, який закінчила з відзнакою в 1983 р. Навчання в інституті поєднувала з роботою медичною сестрою на станції швидкої допомоги. У 1979 р. у складі студентського будівельного загону виїжджала в Польську Народну Республіку, а в період виробничої практики в 1982 і 1983 рр. працювала головним лікарем зонального штабу студентського будівельного загону. Пройшла клінічну ординатуру (1983–1985) та аспірантуру (1986–1989) при кафедрі дитячих хвороб № 1 педіатричного факультету Харківського медичного інституту в Харківській обласній дитячій клінічній лікарні, де й захистила кандидатську дисертацію.

З 1989 р. О.В. Ніколаєва працювала асистентом, доцентом кафедри госпітальної педіатрії. В 2003 р. успішно захистила докторську дисертацію на тему «Стан вегетативного гомеостазу у дітей з хронічними захворюваннями травної системи» і одержала звання професора кафедри.

З 2011 р. була призначена завідувачем кафедри патологічної фізіології ХНМУ. Славні традиції школи патофізіологів та її великий клінічний досвід вплинули на стратегію розвитку кафедри. Основні наукові дослідження й педагогічні ініціативи кафедри сьогодні спрямовані на розвиток клінічного мислення студента, а в подальшому і сучасного лікаря.

Багато уваги приділяється удосконаленню практичних занять, які мають переважно експериментальний характер. Залучаються студенти до розробки моделей патологічних процесів і винахідницької роботи. О.В. Ніколаєва активно сприяє роботі студентського наукового гуртка,

члени якого виступають з доповідями на наукових конференціях. Лекції Ольги Вікторівни насичені клінічними прикладами, які з особливою цікавістю сприймає студентська аудиторія. Ольга Вікторівна є взірцем сумлінного ставлення до своїх обов'язків, високої працездатності, умілої організації головних напрямів діяльності кафедри. У 2014 р. кафедрі патологічної фізіології Харківського національного медичного університету було присвоєно ім'я академіка Д.О. Альперна, що стало можливим завдяки наполегливості Ольги Вікторівни.

На чергуванні у відділенні реанімації Харківської обласної дитячої клінічної лікарні (1986)

Вона є автором понад 250 наукових праць, багатьох винаходів, навчальних посібників, праць науково-методичного напряму. Під керівництвом О.В. Ніколаєвої захищено 4 дисертації. Ольга Вікторівна приймає активну участь в українських і закордонних форумах. Вона є членом Міжнародної спілки патофізіологів і наукового товариства патофізіологів України. Працює у складі наукової координаційної ради, наукової комісії вчених рад факультетів ХНМУ, редакційної ради журналу «Медицина сьогодні і завтра», а також у складі журі регіональних наукових конкурсів. Очолює апробаційну раду з попередньої експертизи з розгляду дисертаційних робіт з теоретичної медицини. Є головою комісії з перевірки первинної документації дисертаційних досліджень при ХНМУ.

Колектив кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна ХНМУ (2017)

Найціннішими рисами, що характеризують Ольгу Вікторівну, є любов до праці, професіоналізм, повага до особистості, чесність, мудрість, жіночність та людяність. Її серце сповнене любові та добра. Вона є гордістю своїх батьків, сина, близьких людей, друзів та колег.

Ми раді привітати Ольгу Вікторівну з ювілеєм і бажаємо невпинного руху вперед, успіху в усіх починаннях та здійснення всіх задумів, міцного здоров'я, щастя та любові.

З вдячністю та глибокою повагою,
колектив кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна

Вимоги до оформлення статей для публікації в журналах «Експериментальна і клінічна медицина», «Медицина сьогодні і завтра» Харківського національного медичного університету

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті – 5–12 сторінок тексту, оглядової – до 15–18, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друкованих екземплярах та в електронному варіанті (на диску, на флешці, електронною поштою).

4. Текстовий файл на диску повинен мати формат редактора Word або .rtf та міститися в одному файлі. Ім'я файла (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора.

5. Текст статті має бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вміщати 60–65 знаків у рядку, 28–30 рядків на сторінці.

6. Рукопис підписується всіма авторами.

7. На титульному листі роботи повинна знаходитися позначка керівника установи, в якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додаються офіційне направлення від керівника установи (або іншої уповноваженої особи) та довідка про перевірку на плагіат.

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

УДК;

Автори (ім'я, по батькові та прізвище, посада, звання);

Установа;

Назва статті;

Вступ (опис проблеми, яка вирішується у статті);

Аналіз літературних даних (посилання не тільки на роботи, які підкріплюють результати дослідження, а й на ті, які мають протиріччя; роботи, які підкреслюють наукову новизну проблеми);

Мета і завдання дослідження;

Матеріал і методи дослідження (має бути чітко описана система дослідження та шляхи отримання результатів);

Результати та їх обговорення (описується результат дослідження або експерименту; результати можуть бути представлені за допомогою таблиць, діаграм, рисунків і обов'язково містити пояснювальну частину);

Висновки (порівнюються результати власного дослідження з результатами попереднників, роз'яснюється, чим результати дослідження можуть бути корисними у даній галузі; як можна застосовувати отримані результати в подальшому як у даній галузі, так і в інших; як отримані результати узагальнюють результати попередніх досліджень);

Список літератури (не менше 7 джерел у порядку згадування в тексті; якщо авторів більше чотирьох, вказуються три прізвища, а потім «та ін.», якщо чотири – всі чотири прізвища; обов'язково дається назва журнальної статті). Оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Мінімум 50% посилань мають бути на літературні джерела, які були опубліковані не пізніше 10 років тому;

Список літератури, транслітерований англійськими літерами. Оформлюється відповідно до міжнародного стандарту APA;

Резюме із назвою і прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською. Ключові слова мають бути якомога більш інформативними, унікальними та ефективними.

9. Стаття може бути написана українською, російською або англійською мовами.

10. Текст статті може бути ілюстрований таблицями, графіками, схемами, діаграмами будь-якого ступеня складності, фотографіями мікропрепаратів. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію й створюватися за допомогою майстра таблиць (опція «Таблиця – вставити таблицю»

редактора Word). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка–Об'єкт–Equation), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші растрові зображення слід подавати в оригіналі й обов'язково окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з роздільною здатністю не менш ніж 300 dpi.

11. Текст статті й матеріали до неї повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Авторам необхідно повідомити такі дані: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail, реєстраційний номер ORCID.

Всі статті, подані в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коригувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інші друковані видання.

Тел. +38 (057) 707-73-00
e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net