



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 2 (75), 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 № 5 від 18.05.17)

Підписано до друку 19.05.17
Ум. друк. арк. 8,5
Обл.-вид. арк. 10,4
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 17-33445

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. Рябоконт,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан,
Т.В. Фролова*

Редакційна рада

*Н.М. Андон'єва (Харків), О.Я. Бабак (Харків),
П.А. Бездітко (Харків), О.М. Біловол (Харків),
В.В. Бойко (Харків), Джєнс П. Бонд (Копенгаген, Данія),
Ірина Бьоккельман (Німеччина)
В.О. Вишневецький (Москва, РФ), П.В. Волошин (Харків),
О.Я. Гречаніна (Харків), І.Я. Григорова (Харків),
Ю.В. Думанський (Донецьк–Красний Лиман)
Д.І. Заболотний (Харків), Н.І. Жернакова (Белгород, РФ),
М.О. Колесник (Київ), М.О. Корже (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. Рuzін (Харків), А.М. Сердюк (Київ),
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Феценко (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»

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Айдарова В.С., Кудокоцева О.В., Бабийчук Г.А.</i> Влияние краниocereбральной гипотермии на некоторые свойства эритроцитов крыс линии SHR	<i>Aidarova V.S., Kudokotseva O.V., Babijchuk G.A.</i> Effect of craniocerebral hypothermia on some properties of SHR rats' erythrocytes
5	
<i>Замятин П.Н., Негодуйко В.В., Невзоров В.П., Невзорова О.Ф.</i> Изучение ультраструктуры макрофагов из капсулы, окружающей огнестрельный осколок, в скелетных мышцах в эксперименте на кролях	<i>Zamyatin P.N., Negoduiko V.V., Nevzorov V.P., Nevzorova O.F.</i> Study of ultrastructure of macrophagocytes from the capsule surrounding the gunshot fragment in the skeletal muscles in experiment on rabbit
12	
<i>Коцарь Е.В., Радченко О.И., Тодарук Д.Г., Голубка О.В., Масалова А.В., Антушева Т.И.</i> Гнойно-воспалительные процессы, обусловленные <i>Staphylococcus aureus</i> : возможность их комплексного лечения антибиотиком с бактериофагом	<i>Kotsar E.V., Radchenko O.I., Todaruk D.G., Golubka O.V., Masalova A.V., Antusheva T.I.</i> Purulent-inflammatory processes, <i>Staphylococcus aureus</i> : the possibility of their complex treatment of antibiotic with bacteriophage
17	
<i>Макаренко В.Д., Гушилик Б.И., Яковенко Д.В., Иванник В.Ю., Похил С.В.</i> Современные представления об острых кишечных инфекциях у детей	<i>Makarenko V.D., Gushilik B.I., Yakovenko D.V., Ivannik V.Yu., Pokhil S.V.</i> Modern ideas about acute intestinal infections in children
21	
<i>Потапов С.М., Горголь Н.И., Галата Д.И.</i> Инвазивный легочный аспергиллез (клинико-морфологические наблюдения)	<i>Potapov S.N., Gorgol N.I., Galata D.I.</i> Invasive pulmonary aspergillosis (clinical-morphological observations)
27	
<i>Рамазанов В.В., Воловельская Е.Л., Нипот Е.Е., Ершов С.С., Ершова Н.А., Шапкина О.А., Руденко С.В., Ананьина А.Е., Бондаренко В.А.</i> Формирование системного воспаления и терапевтический потенциал пуринергических ингибиторов	<i>Ramazanov V.V., Volovelskaya Ye.L., Nipot E.Ye., Yershov S.S., Yershova N.A., Shapkina O.A., Rudenko S.V., Ananina A.Ye., Bondarenko V.A.</i> Formation of systemic inflammation and therapeutic potential of purinergic inhibitors
30	
<i>Рєпін М.В., Марченко Л.М., Говоруха Т.П., Васюкович А.М., Строна В.І., Кондаков І.І., Брусенцов О.Ф.</i> Вплив попереднього введення криоекстрактів плаценти різного походження на морфофункціональний стан нирок щурів при моделюванні гострої ниркової недостатності	<i>Repin N.V., Marchenko L.N., Govorukha T.P., Vaskovich A.M., Strona V.I., Kondakov I.I., Brusentsov A.V.</i> Effect of preliminary introduction of placental cryoextracts of various origins on morphofunctional state of rats' kidneys in acute renal failure
37	
<i>Степаненко А.Ю.</i> Закономерности индивидуальной изменчивости структуры поверхностной сосудистой сети мозжечка	<i>Stepanenko A.Yu.</i> Patterns of individual variability in the structure of vascular network of human cerebellum
44	
<i>Шевченко А.Н., Бибиченко В.А.</i> Динамика изменений клеточного состава периферии очага воспаления при вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминил-мурамилдипептида	<i>Shevchenko A.N., Bibichenko V.A.</i> Dynamics of changes of cellular composition of the periphery focus inflammation in secondary chronic inflammation during treatment with glyukosaminilmuramildipeptid
49	

ТЕРАПІЯ

Біловол О.М., Боброннікова Л.Р. Особливості патогенетичних механізмів розвитку коморбідних артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу

Журавлев А.С., Шушляпина Н.О., Светличная Ю.В., Колесниченко В.В. Сравнительная характеристика методов обезболивания при проведении тонзиллэктомии

Погорелов В.Н., Телегина Н.Д., Брек В.В., Маслова Е.П., Жерновенков А.А., Лисицкая Н.А. Влияние средств метаболической терапии на сосудистый гомеостаз у больных с коморбидной бронхокардиальной патологией

Хмель О.С., Родіонова В.В. Вплив антигіпертензивної терапії на функцію тромбоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом

Bilovol O.M., Bobronnikova L.R. Features of pathogenetic mechanisms of development comorbidity arterial hypertension and diabetes mellitus 2 type

Zhuravlev A.S., Shushlyapina N.O., Svetlichnaya Yu.V., Kolesnichenko V.V. Comparative characteristics of methods of anesthesia during tonsillectomy

Pogorelov V.N., Telegina N.D., Brek V.V., Maslova E.P., Zhernovenkov A.A., Lisitskaya N.A. Influence of metabolic therapy on vascular homeostasis in patients with comorbid bronchocardial pathology

Rodionova V.V., Khmel O.S. Influence of anti-hypertensive therapy on platelet function in patients with hypertension in combination with osteoarthritis

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

Тучкина И.А., Гнатенко О.В., Прокопенко А.Н. Дифференциально-диагностические аспекты ведения подростков и молодых женщин с явлениями острого живота

Щербина Н.А., Выговская Л.А. Пренатальная диагностика внутриутробного инфицирования плода и факторы риска его реализации у серопозитивных беременных при обострении генитальной герпетической инфекции

ПСИХОНЕВРОЛОГІЯ І НАРКОЛОГІЯ

Денисенко М.М. Клініко-психопатологічні ознаки невротичних розладів з адикціями в клінічній картині

Радченко Т.М., Овчаренко М.О., Гайдаш І.С. Метаболічний статус наркозалежних жінок з коморбідною патологією щитовидної залози і його корекція

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Tuchkina I.A., Hnatenko O.V., Prokopenko A.N. Differential diagnostic aspects of adolescents and young women supervision with symptoms of acute abdomen

Shcherbina N.A., Vygovskaya L.A. Prenatal diagnosis of intrauterine infection and risk factors of its development in seropositive pregnant in exacerbation of genital herpes virus infection

PSYCHONEUROLOGY AND NARCOLOGY

Denysenko M.M. Clinico-psychopathological signs of neurotic disorders with addictions in the clinical picture

Radchenko T.N., Ovcharenko N.A., Gaidash I.S. Metabolic status of drug-dependent women with comorbid pathology of the thyroid gland and its correction

ОНКОЛОГІЯ

Лазарук О.В., Давиденко І.С., Давиденко О.М. Прогностичні показники метастазування протокового раку грудної залози на підставі гістохімічного дослідження окремих властивостей білків

ONCOLOGY

Lazaruk O.V., Davidenko I.S., Davidenko O.M. Prognostic indicators of metastasis ductal breast cancer by using histochemical study of certain properties of proteins

ХІРУРГІЯ

Бітяк С.Ю. Диференційований підхід до вибору і визначення типу стента при корекції неспроможності швів стравохідних анастомозів

Bytiak S.Yu. Differentiated approach to selecting and determining the type of stent in correcting the inconsistency of esophageal anastomosis sutures 110

Кріцак В.В. Ускладнення після пневмонектомії та методи їх профілактики і лікування

Kritsak V.V. Complications after pneumonectomy, methods of their prevention and treatment 115

Мясоедов К.В. Гемодинамічні характеристики зон артерій в віддаленому післяопераційному періоді після застосування різних методів дезоблітерації

Miasoiedov K.V. Hemodynamic changes of arteries in disobliterated zones by means of different types of endarterectomy in long-term postoperative period 121

Пасичний Д.А. Комбіноване застосування способів екзодермотензії в підготовці ран к пластике

Pasichniy D.A. Combined application of the tissue exo-expansion methods for preparation wound to plastic 127

СУДОВО-МЕДИЧНА ЕКСПЕРТИЗА

FORENSIC-MEDICAL EXAMINATION

Леонтьєв П.О. Загальні судово-медичні засади визначення давності епі- та субдуральних гематом

Leontiev P.O. General forensic-medical basis for determining the prescription of epi- and subdural hematomas 132

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 612.82:615.832.9]:612.111:616.89-008.441.13

*В.С. Айдарова, О.В. Кудокоцева, Г.А. Бабийчук**Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков***ВЛИЯНИЕ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ
НА НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС ЛИНИИ SHR**

Краниocereбральная гипотермия не изменяет основных гемореологических показателей крови, но по-разному влияет на популяционный состав, осмотическую хрупкость и уровень гемолиза эритроцитов крыс линии SHR (с хронической алкогольной интоксикацией и без таковой). Через 7 суток после проведения краниocereбральной гипотермии спонтанно-гипертензивным крысам были отмечены значимые изменения в структурной организации мембран их эритроцитов, которые приобретали характеристики, свойственные красным клеткам крыс SHR с длительной хронической алкогольной интоксикацией.

Ключевые слова: спонтанно-гипертензивные крысы, эритроциты, краниocereбральная гипотермия, хроническая алкогольная интоксикация, гемолиз.

Спонтанно-гипертензивные крысы линии SHR (spontaneously hypertensive rat) характеризуются наследственно обусловленным нарушением вегетативной регуляции артериального давления и развитием первичной гипертензии. Характер повышения артериального давления и механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний у животных этой линии близки к таковым у человека [1]. У крыс линии SHR по сравнению с нормотензивными крысами линии Вистар регистрируются высокие цифры артериального давления, вязкости периферической крови, гематокрита и количества циркулирующих эритроцитов [2]. Параллельно с изменениями гемореологических показателей у грызунов с наследственной артериальной гипертензией (АГ) изменяются и показатели системного метаболизма, в частности метаболизма липидов (холестерина, триглицеридов, липопротеидов различной плотности) [3], что не может не отражаться на структурной организации клеточных мембран крыс линии SHR. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что нарушение структуры и функции клеточных мембран при АГ играет важную роль в развитии нарушений липидного про-

филя и, как следствие, в ремоделировании сердечно-сосудистой системы в целом [4].

Формирование и течение АГ усугубляются злоупотреблением алкоголя, который, помимо того, что поражает печень и головной мозг, обладает системным действием [5, 6]. Морфологические изменения во внутренних органах при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) вызываются компенсаторно-приспособительными реакциями, направленными на поддержание гомеостаза путем выравнивания возникших нарушений обменных процессов и гемодинамики. В работах [7, 8] показано прямое гистотоксическое действие алкоголя на всю систему кроветворения и клетки крови в частности. Мишенью действия мембранотропных веществ, к которым относится и этанол, являются клеточные мембраны. ХАИ приводит к структурно-функциональной дезорганизации клеток крови, меняя их морфологию. Расстройства в системе гемостаза могут быть одним из компонентов патогенеза АГ.

Эритроциты являются высокочувствительной тест-системой, отражая как общее состояние гомеостаза на уровне целого организма, так и динамику течения патологичес-

© В.С. Айдарова, О.В. Кудокоцева, Г.А. Бабийчук, 2017

кого процесса. Физиологические свойства эритроцитов, определяющие их лабильность (осмотическая резистентность и деформируемость, способность к агрегации и т. п.), способствуют успешному продвижению красных клеток по кровяному руслу и обеспечению органов и клеток кислородом. При злоупотреблении алкоголем меняется морфология эритроцитов, происходят липидные перестройки в мембранах этих клеток, способствующие возрастанию в них содержания холестерина и снижению количества общих фосфолипидов, что приводит к структурно-функциональной дезорганизации мембран эритроцитов, снижению их гемолитической устойчивости и развитию анемии [5, 9]. Такие изменения эритроцитов неизбежно усугубляют тканевую гипоксию, имеющую место при алкоголизме и ведущую к расстройству кровообращения и деструктивным процессам во всех внутренних органах и системах организма [10]. Кроме этого, длительное употребление алкоголя может приводить к периваскулярным диапедезным кровоизлияниям, которые наиболее часто встречаются в ткани головного мозга, захватывая все его отделы. Возникающие при этом нарушения центральной регуляции периферических процессов на фоне негативного воздействия этанола на органы и системы организма приводят к развитию тяжелых соматических поражений [11]. По этой причине хронический алкоголизм рассматривается как болезнь и требует разработки новых методических подходов к ее лечению.

Краниocereбральная гипотермия (КЦГ) – метод повышения устойчивости головного мозга к кислородному голоданию путем его охлаждения через наружные покровы головы [11–13]. Метод терапевтического применения КЦГ в психиатрии был разработан в 1978 г. в Институте неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков). Применение метода лечебной гипотермии наружных покровов головы в терапии хронического алкоголизма было обосновано в Институте проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г. Харьков) [11].

В отечественной медицине КЦГ получила достаточно широкое применение. Доказано, что снижение температуры мозга в условиях гипотермии на каждый градус по шкале Цельсия ведет к снижению церебрального кровотока на 6,7 % и потребления клетками

кислорода на 5–7 % от исходного уровня [11–13]. При этом весь организм и его нервная система переходят на новый, более экономичный режим функционирования, включая свои резервные возможности: понижается активность ряда ферментов, изменяются процессы окислительного фосфорилирования и гликолиза, повышается проницаемость гистогематологических барьеров головного мозга [11–14].

Цель работы – изучить влияние краниocereбральной гипотермии на трансформацию эритроцитов крыс линии SHR с хронической алкогольной интоксикацией.

Материал и методы. Эксперименты проведены в соответствии с «Общими принципами работы на животных», одобренными VI Национальным конгрессом по биоэтике (г. Киев, 2016) и согласованными с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Работу выполняли в осенне-зимний период на половозрелых 12–14-месячных крысах, разделенных на пять групп по 5 особей в каждой: 1-я – линии Вистар, нормотензивный контроль; 2-я – спонтанно-гипертензивная линия SHR; 3-я – SHR с хронической алкогольной интоксикацией (SHR + ХАИ); 4-я – SHR + КЦГ и 5-я – (SHR+ХАИ) + КЦГ. Животных содержали в условиях вивария при естественном световом режиме (температура 22–24 °С) на стандартном рационе питания.

Для терапевтического использования КЦГ в клинической практике применяют ряд специальных аппаратов серийного изготовления – «Холод 2Ф», «Гипотерм ПГ-01», «Флюидокраниотерм ПГВ-02» и др. В нашем эксперименте использован аппарат «Флюидокраниотерм ПГВ-02» с блоком программного управления – шторкой, обеспечивающей в задаваемом режиме прерывистую подачу хладагента (холодный воздух с температурой от +5 до –2 °С), который, по мнению авторов метода [10], является наиболее удобным в использовании.

Хроническую алкогольную интоксикацию у спонтанно гипертензивных крыс вызвали в соответствии с моделью [5] на протяжении 9–10 месяцев. Абсолютное количество эритроцитов в периферической крови определяли общепринятым методом в камере

Горяева. Относительную вязкость крови определяли с использованием капиллярного вискозиметра ВК-4. Гематокрит оценивали методом центрифугирования в стеклянных капиллярах (Micromed) и выражали в %. Для оценки уровня доставки кислорода к тканям использовали расчетный показатель k – отношение гематокрита к вязкости крови [15]. У животных всех групп изучали динамику трансформации эритроцитов периферической крови. Животных выводили из эксперимента путем декапитации на 7-е сутки после проведения КЦГ.

Состояние мембран эритроцитов и динамику их трансформации исследовали методом малоуглового рассеяния света на приборе «Криокон» (Украина), разработанном в ИПКиК НАН Украины [16]. Изучали зависимость интенсивности рассеяния света суспензией эритроцитов под углом 9° по направлению к падающему лучу от количества клеток в этой суспензии. В измерительную ячейку, содержащую 3,0 мл раствора NaCl различной концентрации (от 0,15 до 0,05 моль/л), вносили 3 мкл эритроцитовой массы, полученной после отстаивания крови и аспирации плазмы. Все исследования проводили при температуре 37°C . Определяли количество сохранных клеток эритроцитов. Распределение эритроцитов по индексу сферичности устанавливали с использованием физико-математической модели гипотонического гемолиза эритроцитов в растворе непроницающего вещества [16–18]. Значения индекса сферичности прямо пропорциональны поверхностно-объемному соотношению (S/V) и характеризуют форму клеток. Преобладающие формы эритроцитов соответствовали следующим интервалам индекса сферичности: сфероциты (сфероциты +

сферостоматоциты + стоматоциты III) – (1 – 1,3); стоматоциты (стоматоциты II и I + нормоциты) – (1,3 – 1,7); нормальные дискоциты – (1,7 – 2,1) и уплощенные (2,1 – 3,0) дискоциты. Численной величиной осмотической хрупкости является концентрация раствора хлористого натрия, при которой лизирует 50 % клеток [19]. Чем ниже эта концентрация, тем более устойчивыми считаются клетки.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по методу Стьюдента–Фишера после проверки нормальности распределения. Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. КЦГ относится к группе «активных» методов, позволяющих реализовать физиологический эффект гипотермии на уровне подкорковых структур, что приводит к снижению внутричерепного давления с нормализацией гемодинамики головного мозга [11, 12]. Эритроциты играют полифункциональную роль в механизмах адаптации организма к условиям гипотермии (пусть и кратковременной, как при КЦГ), что объясняет высокую информативность результатов изучения структурно-функциональных изменений в этих клетках.

Как видно из табл. 1, через 7 суток после проведения КЦГ у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR (4-я группа) на 5 % повышался уровень доставки кислорода к тканям, на 10 % падало общее количество эритроцитов в периферической крови, на 7,4 и 12,0 % снижались цифры гематокрита и вязкости крови соответственно. Изменения гемореологических показателей у крыс линии SHR + ХАИ после КЦГ (5-я группа) носили ту же направленность, что и в группе SHR: уровень доставки кислорода к тканям повышался на

Таблица 1. Влияние КЦГ на некоторые гемореологические показатели гипертензивных групп крыс ($n = 5$, $M \pm SE$)

Группа	Гемореологические показатели			
	кол-во эритроцитов в 1 мл ПК (10^9)	гематокрит, %	вязкость ПК	уровень доставки кислорода к тканям, k
1-я, контроль	4,4±0,4	36,8±1,1	3,7±0,4	9,94
2-я, SHR	6,2±0,3*	43,3±1,8*	6,7±0,2*	6,46*
3-я, SHR + ХАИ	4,8±0,2*	34,4±2,5	5,8±0,4*	5,93*
4-я, SHR + КЦГ	5,6±0,4*	40,1±2,1	5,9±0,5*	6,80*
5-я, SHR + ХАИ + КЦГ	4,1±0,5*	33,6±3,2	5,3±0,3*	6,34*

Примечание. $p < 0,05$; * различия статистически значимы по сравнению с показателями нормотензивных крыс линии Вистар.

Здесь и в табл. 2 и 3.

7,0 %, на 14,6 % падало общее количество эритроцитов, на 3,3 и 8,6 % снижались цифры гематокрита и вязкости крови соответственно. Таким образом, можно заключить, что КЦГ через 7 суток после проведения изменяла, но статистически незначимо, реологию крови гипертензивных животных исследуемых групп.

Результаты наших предыдущих исследований свидетельствуют о структурно-функциональных изменениях в мембранах эритроцитов при стрессе и патологии [20, 21]. Под воздействием краниocereбрального охлаждения также происходят изменения в мембране эритроцита [22], одной из причин которых может быть понижение в ней концентрации неэстерифицированных жирных кислот, фосфолипидов, холестерина, АТФ, магния и повышение концентрации кальция [15]. В то же время острый холодовой стресс, к которому можно отнести и КЦГ, вызывает гормональные сдвиги, следствием которых в сыворотке крови является увеличение концентрации триглицеридов и холестерина. Изменение биохимического состава сыворотки не может не отражаться на структурно-функциональных характеристиках эритроцитов – основной мишени действия химических соединений, накапливающихся в сосудистом русле. Это обусловлено, во-первых, высоким содержанием эритроцитов в периферической крови по сравнению с другими клетками; во-вторых, повышенной лабильностью мембран эритроцитов, что связано с выходом зрелых клеток, лишенных ядра, из-под генетического контроля. Можно предположить, что КЦГ будет оказывать влияние на поверхностно-объемное соотношение клеток эритроцитов.

Ранее нами было показано [2], что популяция эритроцитов крыс SHR характеризовалась достоверно высоким числом сфероцитов и дегенеративных уплощенных форм дискоцитов в сравнении с нормотензивным кон-

тролем (1-я группа), тогда как у крыс группы SHR + ХАИ наблюдалось достоверное снижение числа дискоцитов и увеличение количества стоматоцитов. Полученные данные свидетельствуют о том, что ХАИ изменяет морфологический статус эритроцитов.

Через 7 суток после проведения КЦГ формы эритроцитов периферической крови у крыс двух групп (3-й и 5-й) изменялись разнонаправлено (табл. 2). Так, у крыс, которые не принимали алкоголь на протяжении длительного срока (4-я группа), на 7 суток после КЦГ количество дискоцитов в периферической крови значимо снижалось, а сфероцитов и стоматоцитов – увеличивалось в сравнении со 2-й группой. Проведение краниocereбральной гипотермии крысам с ХАИ (5-я группа) не влияло на изменения поверхностно-объемных соотношений в их эритроцитах.

В работах [23–25] показано, что ХАИ сопровождается изменениями в цитоархитектонике эритроцитов, что отражает как состояние мембран этих клеток, так и мембран организма в целом. У людей и животных, злоупотребляющих алкоголем на протяжении длительного времени, выявлено увеличение количества холестерина, снижение полиненасыщенных жирных кислот и уменьшение текучести липидного бислоя мембран эритроцитов. Подобные изменения можно рассматривать с позиции адаптации организма к разжижающему (флюидизирующему) действию алкоголя на клеточные мембраны. Предполагаемое увеличение жесткости мембран эритроцитов и наблюдаемое нами появление в крови крыс с ХАИ эритроцитов с ротообразной полосой просветления в центре (так называемые стоматоциты), которые при сканирующей электронной микроскопии имеют вид толстостенной чаши [8], может быть причиной низкой способности эритроцитов 5-й группы к деформации под воздействием краниocereбральной гипотермии (табл. 2).

Таблица 2. Влияние краниocereбральной гипотермии (КЦГ) на соотношение форм эритроцитов гипертензивных групп крыс по индексу сферичности

Группа	Индексы сферичности эритроцитов			
	1,00–1,30	1,30–1,70	1,70–2,10	2,10–3,10
1-я, контроль	0,88±0,81	45,84±7,76	49,51±6,64	3,77±2,14
2-я, SHR	8,98±2,29*	32,48±3,48*	42,97±1,15	15,58±4,16*
3-я, SHR + ХАИ	12,00±2,10*	54,20±6,18*	30,20±6,08*	3,60±2,01
4-я, SHR + КЦГ	20,16±7,02***	55,07±7,69***	21,71±9,77***	3,06±2,03**
5-я, SHR +ХАИ + КЦГ	8,60±4,11*	56,89±4,32*	30,43±2,39*	4,09±1,94

Анализ кривых осмотической хрупкости для экспериментальных групп SHR и SHR с хронической алкогольной интоксикацией на протяжении трех месяцев свидетельствовал [2], что эритроциты крыс линии SHR более устойчивы к осмотическим нагрузкам, в то время как в группе алкоголизованных животных красные клетки периферической крови обладали повышенной осмотической хрупкостью. Так, 50 % эритроцитов периферической крови крыс линии SHR гемолизировали в растворах NaCl осмолярностью 150 мОсм/л (~ 0,45% NaCl), в то время как этот показатель для контрольной группы нормотензивных крыс и крыс группы SHR с ХАИ (3 мес) был равен 155 мОсм/л (~ 0,465% NaCl) и 172 мОсм/л (~ 0,515% NaCl) соответственно. Аналогичные различия по степени гемолиза эритроцитов во 2-й и 3-й группах представлены в табл. 3. Можно предположить, что

Несмотря на то, что острый холодовой стресс индуцирует возникновение резко выраженных сдвигов в системе гомеостаза [15], церебральная гипотермия не влияла на показатели индекса сферичности и осмотической хрупкости эритроцитов крови крыс с хронической алкогольной интоксикацией (см. табл. 2 и 3). В то же время после проведения процедуры охлаждения мозга интактным гипертензивным крысам эти показатели были значимо изменены: увеличивалось количество клеток с низким индексом сферичности, повышалась их осмотическая хрупкость. Данные относительно 2-й и 4-й групп можно трактовать как результат ускоренного разрушения эритроцитов в организме и омоложение состава эритроцитарной популяции спонтанно-гипертензивных крыс SHR после процедуры КЦГ.

Таблица 3. Влияние краниocereбральной гипотермии (КЦГ) на гемолиз эритроцитов гипертензивных групп крыс ($n = 5$, $M \pm SE$)

NaCl, %	Группы				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
0,9	Гемолиз не наблюдается				
0,8	0	2,7±2,4	2,7±2,2	2,2±2,1	3,6±3,6
0,7	0	6,7±3,0	7,9±1,8	9,0±8,3	7,3±5,4
0,6	2,4±1,8	10,6±2,7*	20,4±4,3*	34,7±6,3***	13,2±2,8*
0,5	27,3±7,6	22,7±6,8	55,6±5,5*	66,7±5,2***	54,2±3,9*
0,4	94,6±1,7	60,6±16,5*	93,7±2,2	95,0±3,1**	94,2±2,5
0,3	96,0±2,1	91,6±4,2	98,4±1,1	98,6±2,0	96,7±1,4

изменения вязкоэластических свойств эритроцитарных мембран и повышение их жесткости, способствующие поддержанию упорядоченной структуры мембран и их нормальному функционированию в присутствии этанола, повышают ее осмотическую хрупкость и способствуют ускорению процессов гемолиза сфероцитов и стоматоцитов в гипотонических растворах NaCl [23–26].

В работах [20, 22] было показано, что кратковременный холодовой стресс повышает осмотическую хрупкость и усиливает гемолиз эритроцитов. Как видно из приведенных данных, гипотермия мозга не изменяла степень гемолиза эритроцитов крыс с хронической алкогольной интоксикацией (5-я группа) и значимо повышала их осмотическую хрупкость в 4-й группе. Так, разница между показателями гемолиза во 2-й и 4-й группах в гипотоническом растворе хлористого натрия концентрацией 0,5 и 0,6% составляла 227 и 193 % соответственно.

Исходя из показателей осмотической хрупкости и индекса сферичности до и после проведения КЦГ, можно предположить наличие значимых различий в цитоархитектонике мембран эритроцитов интактных и алкоголизованных на протяжении 9–10 месяцев крыс линии SHR.

Выводы

1. При длительной хронической алкоголизации у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR обнаруживалась структурная дезорганизация мембран эритроцитов и изменялась их морфология со значимым снижением осмотической резистентности и ускорением процессов гемолиза в гипотонических растворах NaCl.

2. Краниocereбральная гипотермия через 7 суток после ее проведения не влияла на основные гемореологические показатели крови (количество эритроцитов, вязкость, гематокрит) во всех исследуемых группах животных.

3. Краниocereбральная гипотермия на 7-е сутки после ее проведения приводила к значимому снижению осмотической резистентности и повышению степени гемолиза эритроцитов за счет укрупнения этих клеток и увеличению количества сфероцитов в крови спонтанно-гипертензивных крыс SHR.

4. Краниocereбральная гипотермия не влияла на индекс сферичности и осмотическую хрупкость эритроцитов крови крыс с хронической алкогольной интоксикацией.

5. Через 7 суток после проведения краниocereбральной гипотермии спонтанно-гипертензивным крысам были отмечены значимые

изменения в структурной организации мембран их эритроцитов, которые приобретали характеристики, свойственные красным клеткам крыс SHR с хронической алкогольной интоксикацией.

Проведенные исследования показали перспективность дальнейшего изучения вопросов гемореологии в раннем и отсроченном периоде после проведения краниocereбральной гипотермии. Поскольку одним из абсолютных показаний к назначению краниocereбральной гипотермии в клинике является борьба с гипоксией мозга, вопросы изучения изменений гемореологии и последующей ее коррекции являются крайне актуальными.

Список литературы

1. Журавлев Д.А. Модели артериальной гипертензии. Спонтанно-гипертензивные крысы // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 15, № 6. С. 721–722.
2. Айдарова В.С., Кудокоцева О.В., Ломакин И.И., Бабийчук Г.А. Сравнительная характеристика некоторых гемореологических показателей у нормо- и гипертензивных крыс // Экспериментальна і клінічна медицина. 2016. № 3 (72). С. 5–9.
3. Талаева Т.В., Романенко Д.А., Амброскина В.В., Братусь В.В. Сочетанность развития артериальной гипертензии и компонентов синдрома инсулинорезистентности у крыс со спонтанной гипертензией // Український кардіологічний журнал. 2010. № 2. С. 34–43.
4. Биллах Х.М., Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н., Чугунова Д.Н. Мембранные нарушения как основа дислипидемии и артериальной гипертензии // Практическая медицина. 2013. Т. 71, № 3. С. 34–36.
5. Грищенко В.И., Коваленко Г.А., Петренко А.Ю. и др. Регенеративно-пластическая терапия алкогольных висцеропатий. К.: Наук. думка, 2010. 152 с.
6. Моисеев В.С., Шелепин А.А. Алкоголь и болезни сердца: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с.
7. Макаров В.К., Левенцова А.Е. Характеристика состояния клеточных мембран у больных сальмонеллезом, не злоупотребляющих и злоупотребляющих алкоголем, и больных алкоголизмом // Верховолжский медицинский журнал. 2013. Т. 11, № 4. С. 33–37.
8. Панченко Л.Ф., Сторожок С.А. Эритроциты и алкоголь // Гематология и трансфузиология. 1987. № 4. С. 3–7.
9. Прокопьева В.Д., Бохан Н.А., Кондакова И.В. Влияние этанола и ацетальдегида на вязкость мембран эритроцитов больных алкоголизмом на разных этапах лечения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000. Т. 129. Приложение № 1. С. 90–92.
10. Mirafzali S. Alcohol withdrawal delirium // Arch. Inter. Med. 2005. Vol. 165, № 5. P. 586–589.
11. Ломакин И.И. Обоснование методов лечебного охлаждения в терапии хронического алкоголизма // Проблемы криобиологии. 2008. Т. 18, № 3. С. 383–385.
12. Бабийчук Г.А., Марченко В.С., Ломакин И.И., Белостоцкий А.В. Нейрофизиологические процессы охлажденного мозга. К.: Наук. думка, 1992. 208 с.
13. Бабийчук Г.А., Шифман М.И. Нейрохимические процессы в центральной нервной системе при гипотермии. К.: Наук. думка, 1989. 152 с.
14. Кутько И.И., Царицкий В.И., Бачериков А.Н., Павленко В.В. Нетрадиционные методы лечения эндогенных психозов. К.: Здоров'я. 1992. 144 с.
15. Ловкова Т.А. Особенности обмена липидов при краниocereбральной гипотермии // Сб. науч. тр. «Актуальные вопросы здоровья населения центра России». Рязань, 2002. Вып. 3. С. 43–45.
16. Гордиенко Е.А., Гордиенко О.И., Коваленко И.Ф., Розанов Л.Ф. Экспериментальное изучение кинетики гипотонического и кислотного гемолиза эритроцитов человека методом малоуглового рассеяния // Проблемы криобиологии. 1994. № 1. С. 32–39.

17. *Gordienko E.A.* The physico-mathematical theory of human erythrocyte hypotonic hemolysis phenomenon / E.A. Gordienko, Yu.E. Gordienko, O.I. Gordienko // *CryoLetters*. 2003. Vol. 24, № 4. P. 229–244.
18. *Gordiyenko O.I., Gordiyenko Yu.E., Makedonska V.O.* Estimation of erythrocyte population state by the spherical index distribution // *Bioelectrochem.* 2004. Vol. 62, № 2. P. 119–122.
19. *Wagner C.N., Bumett M.B., Livesey S.A., Connor J.* Red blood cell stabilization reduces the effect of cell density on recovery following cryopreservation // *Cryobiology*. 2000. Vol. 41, № 3. P. 178–194.
20. *Кудокоцева О.В., Коваленко И.Ф., Ломакин И.И., Бабийчук Г.А.* Продолжительность общего криовоздействия (-120°C) влияет на некоторые свойства эритроцитов мыши // *Проблемы криобиологии и криомедицины*. 2017. Т. 27, № 1. С. 29–40.
21. *Кудокоцева О.В., Коваленко И.Ф., Ломакин И.И., Бабийчук Г.А.* Коррекция анемии, развивающейся в результате токсического действия 5-фторурацила, криоконсервированными препаратами кордовой крови // *Проблемы криобиологии и криомедицины*. 2014. Т. 24, № 4. С. 312–321.
22. *Ломако В.В., Коваленко И.Ф., Шило А.В.* Эритроциты периферической крови при разных вариантах гипотермии гомойотермного организма // *Проблемы криобиологии*. 2012. Т. 22, № 4. С. 398–409.
23. *Лелевич А.В.* Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов при острой и хронической алкогольной интоксикации крыс // *Журнал Гродненск. гос. мед. ун-та*. 2008. № 4. С. 46–49.
24. *Прокопьева В.Д., Тюлина О.В., Пытина Л.П., Бохан Н.А.* Нарушение морфологии эритроцитов и окислительная модификация белков теней эритроцитов и плазмы крови при алкоголизме // *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*. 2005. № 2. С. 13–17.
25. *Benedetti A., Birarelli A.M., Brunelli E. et al.* Effect of chronic ethanol abuse on the physico-chemical properties of erythrocyte membranes in man // *Pharmacological research communication*. 1986. Vol. 18, № 11. P. 1003–1014.
26. *Tyulina O.V., Huentelman M.J., Prokopieva V.D.* Does ethanol metabolism affect erythrocyte hemolysis? // *Biochem. Biophys. Acta*. 2000. Vol. 1535, № 1. P. 69–77.

В.С. Айдарова, О.В. Кудокоцева, Г.А. Бабийчук

ВПЛИВ КРАНІОЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГІПОТЕРМІЇ НА ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ЩУРІВ ЛІНІЇ SHR

Краніоцеребральна гіпотермія не змінює основних гемореологічних показників крові, але порізному впливає на популяційний склад, осмотичну хрупкість і рівень гемолізу еритроцитів щурів лінії SHR (з хронічною алкогольною інтоксикацією і без такої). Через 7 діб після проведення краніоцеребральної гіпотермії спонтанно-гіпертензивним щурам були відмічені значні зміни в структурній організації мембран їх еритроцитів, які набували характеристик, властивих червоним клітинам щурів SHR з довгою хронічною алкогольною інтоксикацією.

Ключові слова: спонтанно-гіпертензивні щури, еритроцити, краніоцеребральна гіпотермія, хронічна алкогольна інтоксикація.

V.S. Aidarova, O.V. Kudokotseva, G.A. Babijchuk

EFFECT OF CRANIOCEREBRAL HYPOTHERMIA ON SOME PROPERTIES OF SHR RATS' ERYTHROCYTES

Cranio cerebral hypothermia (CCH) does not change main hemorheological indices of blood, but affects in different ways the population composition, osmotic fragility, hemolysis level of SHR rats (with chronic alcohol intoxication and without it). In 7 days after the CCH to spontaneously hypertensive rats the significant changes in the structural organization of their erythrocyte membranes, which gained the features inherent to red blood cells of the SHR rats with chronic alcohol intoxication, were found.

Keywords: spontaneously hypertensive rats, erythrocytes, cranio cerebral hypothermia, chronic alcohol intoxication, hemolysis.

Поступила 18.04.17

УДК 612.014.2:616.831-001.40

*П.Н. Замятин**, *В.В. Негодуйко***, *В.П. Невзоров**, *О.Ф. Невзорова**

** ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины»,
г. Харьков*

*** Военно-медицинский клинический центр Северного региона Минобороны Украины,
г. Харьков*

ИЗУЧЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ МАКРОФАГОЦИТОВ ИЗ КАПСУЛЫ, ОКРУЖАЮЩЕЙ ОГНЕСТРЕЛЬНЫЙ ОСКОЛОК, В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРОЛЯХ

Показан полиморфизм субмикроскопической организации органелл макрофагов из капсулы, окружающей огнестрельный осколок. Большая часть макрофагов находится в состоянии высокой функциональной активности. Отдельные макрофаги содержат органеллы, подверженные дистрофическим и деструктивным нарушениям в виде очагового лизиса мембран ядра, митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулума, плазмолеммы, что свидетельствует об активном развитии катаболических процессов в ответ на диффузию ионов металлов и других компонентов из осколка. Нарушенная ультраструктурная организации органелл макрофагов сохраняется неизменной до конца эксперимента.

Ключевые слова: ультраструктура макрофагов, огнестрельный осколок, митохондриальная дисфункция, металлоз, кроли.

Макрофаги играют важную роль как в естественном, так и в приобретенном иммунитете организма. Участие макрофагов в естественном иммунитете проявляется в их способности к фагоцитозу и в синтезе ряда активных веществ – фагоцитина, лизоцима, интерферона, пирогенов, компонентов системы комплемента, которые являются основными факторами естественного иммунитета; их роль в приобретенном иммунитете заключается в передаче антигена иммунокомпетентных клеток (лимфоцитам) после его превращения из корпускулярной формы в молекулярную (участие в кооперативной триклеточной системе иммунного ответа вместе с Т- и В-лимфоцитами) [1–3]. Кроме того, макрофаги продуцируют медиаторы-монокины, способствующие специфической реакции на антигены и цитолитические факторы, избирательно разрушающие опухолевые клетки. Происходят макрофаги из моноцитов красного костного мозга, то есть из стволовых гемопоэтических клеток, и завершают собой моноцитарный гистогенетический ряд. К макрофагической системе принадлежит совокупность всех клеток, которые

способны захватывать из тканевой жидкости организма инородные частицы, погибшие клетки и неклеточные структуры, бактерии, другое. Фагоцитированный материал внутри клетки подвергается ферментативному расщеплению в лизосомном аппарате. Таким образом ликвидируются вредные для организма агенты, которые возникают местно или попадают извне [4–7].

Цель исследования – выявить динамику и особенности субмикроскопической архитектоники органелл макрофагов из ткани капсулы, окружающей огнестрельный осколок, в различные сроки после огнестрельного ранения скелетных мышц кролей.

Материал и методы. Эксперимент проведен на кролях, которым было нанесено огнестрельное ранение задней группы мышц бедра с последующим оставлением осколка в ткани. Забор материала для изучения ультраструктуры макрофагов производили через 30 и 60 суток после формирования капсулы. Кусочки ткани капсулы после иссечения помещали для предварительной фиксации в 2,5%-ный забуференный раствор глютарового альдегида на 5–6 часов при темпе-

ратуре 4 °С. После промывки в буферном растворе ткань переносили в 1%-ный забуференный раствор четырехоксида осмия для окончательной фиксации на 3–4 часа при температуре 4 °С. Дегидратацию проводили в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне. В дальнейшем ткань пропитывали и заключали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит) по общепринятым методикам. Полимеризацию блоков проводили в термостате при температуре 60 °С в течение двух суток. Из полученных блоков на ультрамикротоме УМТП-3 изготавливали ультратонкие срезы, монтировали их на электролитические сеточки и после контрастирования цитратом свинца изучали на электронном микроскопе ЭМ-125 при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Результаты и их обсуждение. На 30-е сутки после огнестрельного ранения в капсуле, окружающей осколок, присутствовали макрофагоциты, находящиеся в состоянии метаболической активности, а также клетки с той или иной степенью дистрофических нарушений. Субмикроскопическая архитек-

тоника этих клеток отличалась полиморфизмом.

Часть макрофагоцитов содержала хорошо развитые органеллы. Ядра имели неправильную форму, матрикс ядра содержал как конденсированный, так и деконденсированный хроматин. Ядерная мембрана была сильно разрыхлена, образовывала глубокие инвагинации. Очаги деструкции кариолеммы отсутствовали. Расширения перинуклеарных пространств отсутствовали. Гранулярный эндоплазматический ретикулум представлен расширенными цистернами, заполненными веществом, обладающим низкой электронной плотностью. К мембранам гранулярного эндоплазматического ретикулума прикреплены многочисленные рибосомы. Многочисленные скопления в цитоплазме рибосом и полисом заполняли большую часть цитоплазмы макрофагоцитов.

Митохондрии мелкие, умеренно набухшие с электронно-прозрачным матриксом и небольшим количеством укороченных крист (рис. 1, а). Пластинчатый цитоплазматичес-

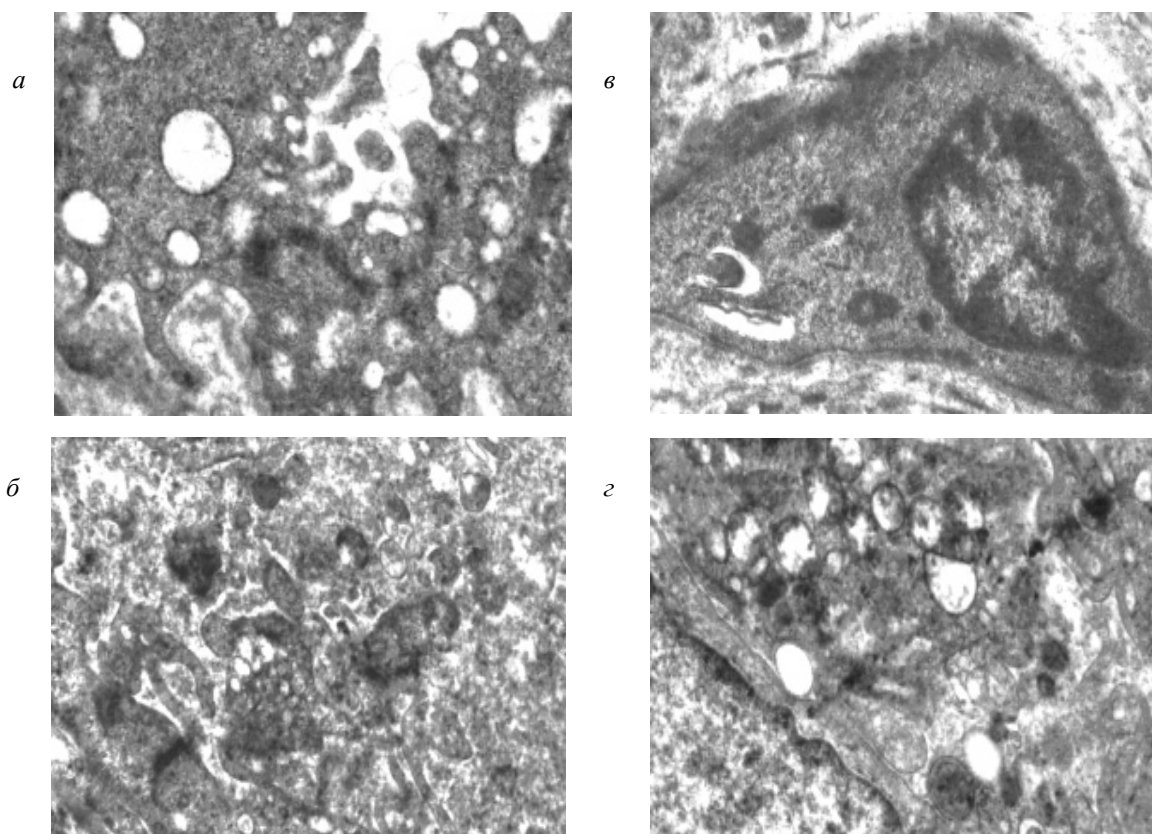


Рис. 1. Ультраструктура макрофагоцитов из капсулы, окружающей осколок, в ткани бедренной мышцы кролей через 30 суток после огнестрельного ранения. Контрастировано цитратом свинца: а – набухание митохондрий, просветление матрикса, $\times 32\ 000$; б – вторичные лизосомы в цитоплазме, $\times 34\ 000$; в – разрыхление цитоплазматической мембраны, $\times 37\ 000$; г – скопление фагоцитированного материала и включений липидов в цитоплазме, $\times 33\ 000$

кий комплекс Гольджи гипертрофирован, его гладкие мембраны, собранные в пакеты, параллельно ориентированы и окружены множеством мелких везикул. Вблизи пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи располагались вторичные лизосомы и включения фагоцитированного материала, вероятно, липопротеидной природы (рис. 1, б). В цитоплазме обнаруживались крупные вторичные лизосомы. Цитоплазматическая мембрана макрофагов имела разрыхленную структуру и большие участки лизиса (рис. 1, в).

Цитоплазма отдельных макрофагов содержала деструктивно измененные митохондрии с электронно-прозрачным матриксом, разрушенными кристами и очагами лизиса наружной мембраны. Кроме того, в ней присутствовали в большом количестве аутофагосомы и включения липидов (рис. 1, г).

Субмикроскопическая организация макрофагов из окружающей огнестрельный

осколок капсулы в скелетных мышцах на 60-е сутки после огнестрельного ранения в этот срок наблюдения содержит элементы протекания дистрофических процессов.

Ядра макрофагов приобретают неправильную форму. Ядерная мембрана сохраняет четко контурированную структуру, присущую элементарной биологической мембране. Очаги разрыхления и деструкции не выявлены. Наблюдаются многочисленные инвагинации оболочки ядра. Перинуклеарные пространства неравномерно расширены и заполнены веществом очень низкой электронной плотности. Глубки конденсированного хроматина концентрируются как на ядерной мембране, так и диффузно рассеяны по матриксу ядра. В ядрах, как правило, присутствуют осмиофильные ядрышки (рис. 2, а).

Многочисленные цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума сильно расширены, электронно-прозрачны. Обнаруживается полиморфизм митохондрий. Эти ор-

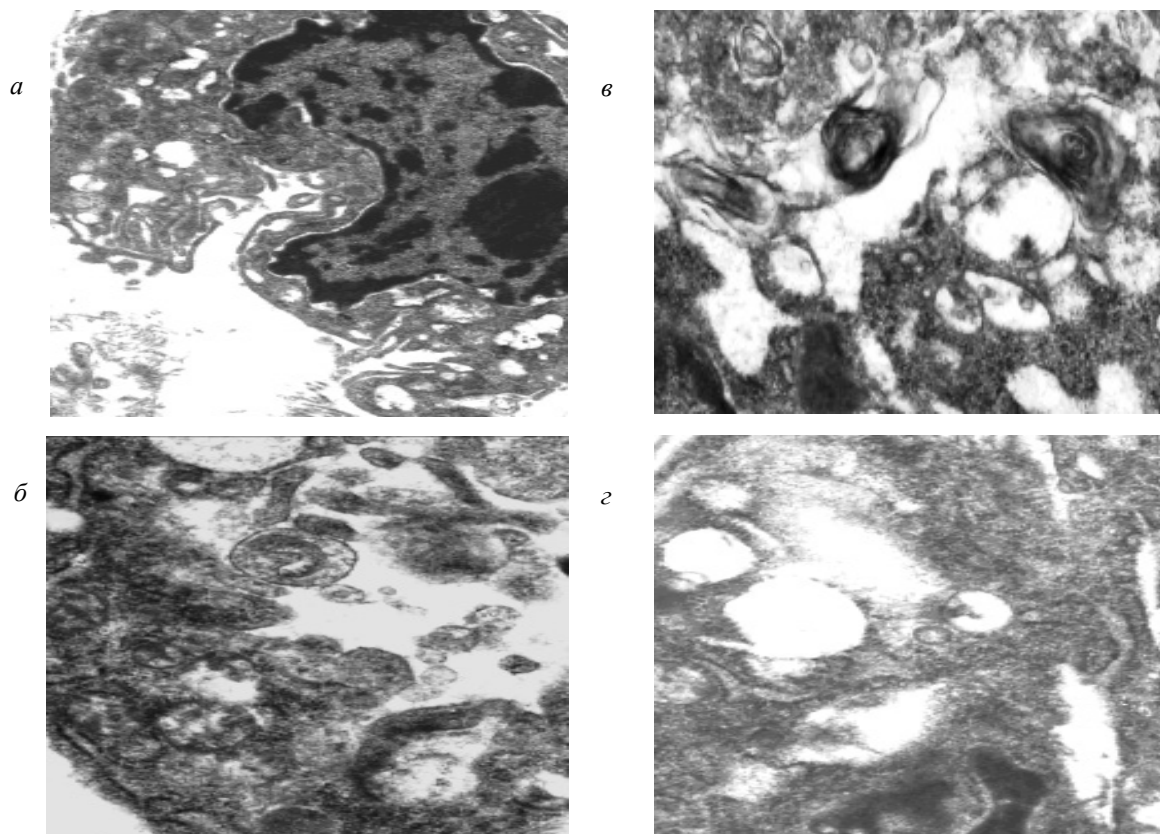


Рис. 2. Ультраструктура макрофагов из капсулы, окружающей осколок, в ткани бедренной мышцы кролей через 60 суток после огнестрельного ранения. Контрастировано цитратом свинца:

- а – конденсация хроматина, инвагинации ядерной мембраны, осмиофильные ядрышки в цитоплазме, $\times 36\ 000$; б – деструкции наружных мембран и крист митохондрий, $\times 37\ 000$;
в – вторичные лизосомы и формирующиеся миелиноподобные тельца, $\times 35\ 000$;
г – очаги некроза цитоплазмы, $\times 34\ 000$

ганеллы имеют различные размеры и форму, матрикс их варьирует по плотности. Кристы митохондрий дезорганизованы и укорочены. У значительной части митохондрий можно наблюдать очагово разрушенные наружные мембраны и кристы (рис. 2, б).

В цитоплазме отдельных макрофагочитов обнаруживаются многочисленные вторичные лизосомы, в структуре которых выявляются миелиновые образования (рис. 2, в).

В препаратах определяются отдельные макрофагоциты, содержащие в непосредственной близости от дезорганизованных гладких мембран пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи очаги некроза внутриклеточных органелл (рис. 2, г).

На 30-е сутки после формирования капсулы при электронно-микроскопическом исследовании макрофагочитов выявлен полиморфизм изменений субмикроскопической организации органелл этих клеток. В препаратах большое количество макрофагочитов находилось в состоянии высокой функциональной активности, что структурно выражалось наличием развитого гранулярного эндоплазматического ретикулума с многочисленными рибосомами, локализованными на мембранах, а также гипертрофии пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи. У небольшой части макрофагочитов органеллы были подвержены дистрофическим и деструктивным нарушениям в виде очагового лизиса мембран ядра, митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулума, а также плазмолеммы, что свидетельствует об активном развитии катаболических процессов, в ответ на диффузию ионов металлов и других компонентов из осколка. Это косвенно подтверждается присутствием в цитоплазме вторичных лизосом и включений липидов и большого количества фагоцитированного материала.

Электронно-микроскопическое исследование ультраструктурной организации органелл макрофагочитов на 60-е сутки после огнестрельного ранения выявило аналогичные предыдущему сроку наблюдения изменения. Вместе с тем, в препаратах возрастает число макрофагочитов, содержащих органеллы с дистрофическими и деструктивными нарушениями, что свидетельствует о нарастании активности катаболических внутриклеточных процессов. В основе этого процесса, на наш взгляд, лежит, с одной стороны,

развитие митохондриальной дисфункции, с другой – высокое содержание в цитоплазме макрофагочитов фагоцитированного вещества.

Таким образом, выявленные изменения ультраструктурной организации органелл макрофагочитов показал, что в области длительного нахождения чужеродного тела (огнестрельного осколка) поддерживается высокая активность макрофагочитов, связанная с длительно текущим воспалительным процессом. Последний вызывается проникновением токсических веществ в окружающую осколок ткань из огнестрельного осколка.

Выводы

1. Субмикроскопическая организация макрофагочитов из капсулы, окружающей огнестрельный осколок, на 30-е сутки обладает полиморфизмом.

2. В препаратах большое количество макрофагочитов находилось в состоянии высокой функциональной активности, что структурно выражалось наличием развитого гранулярного эндоплазматического ретикулума с многочисленными рибосомами, локализованными на мембранах, а также гипертрофии пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи.

3. Часть макрофагочитов содержала органеллы, подверженные дистрофическим и деструктивным нарушениям в виде очагового лизиса мембран ядра, митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулума, а также плазмолеммы, что свидетельствует об активном развитии катаболических процессов в ответ на диффузию ионов металлов и других компонентов из осколка.

4. Ультраструктурная организации органелл макрофагочитов на 60-е сутки после огнестрельного ранения сохраняется неизменной относительно предыдущего срока наблюдения.

5. Количество макрофагочитов, содержащих органеллы с дистрофическими и деструктивными нарушениями, на 60-е сутки эксперимента растет, что свидетельствует о возрастании активности катаболических внутриклеточных процессов, связанных с развитием митохондриальной дисфункции и высоким содержанием в цитоплазме макрофагочитов фагоцитированного вещества.

6. В области длительного нахождения чужеродного тела (огнестрельного осколка) в скелетной мышце поддерживается высокая ак-

тивність макрофагоцитів, зв'язана з длительно текучим запальним процесом,

який викликається проникненням іонів металів і речовин з вогнестрельного осколка.

Список литературы

1. Гистология, цитология и эмбриология: учебник / под ред. С.М. Зиматкина. Минск, 2012. 462 с.
2. Михайлюсов Р.Н. Морфометрия современных огнестрельных ран мягких тканей // Проблемы військової охорони здоров'я. 2016. Вип. 46. С. 358–366.
3. Луцик О.Д., Іванова А.Й., Кабак К.С., Чайковський Ю.Б. Гістологія людини. Київ: Книга плюс, 2010. 584 с.
4. Военно-полевая хирургия / под ред. Е.К. Гуманенко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 768 с.
5. Патологическая анатомия боевых поражений и их осложнений / под. ред. С.А. Повзуна, Н.Д. Клочкова, М.В. Рогачева. СПб.: Военно-медицинская академия, 2002. 179 с.
6. Вказівки з військово-польової хірургії / за ред. Я.Л. Заруцького, А.А. Шудрака. К.: СПД Чалчинська Н.В. 2014. 396 с.
7. Герасименко О.І., Антонов А.Г., Герасименко К.О. та ін. Судова медицина: підручник для ВНЗ / за заг. ред. О.І. Герасименка. К.: КНТ, 2016. 630 с.

П.М. Зам'ятін, В.В. Негадуйко, В.П. Невзоров, О.Ф. Невзорова

ВИВЧЕННЯ УЛЬТРАСТРУКТУРИ МАКРОФАГОЦИТІВ ІЗ КАПСУЛИ, ЩО ОТОЧУЄ ВОГНЕПАЛЬНИЙ ОСКОЛОК, У СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗ'АХ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Показаний поліморфізм субмікроскопічної організації органел макрофагоцитів з капсули, що оточує вогнепальний осколок. Велика частина макрофагоцитів знаходиться в стані високої функціональної активності. Окремі макрофагоцити містять органели, схильні до дистрофічних і деструктивних порушень у вигляді осередкового лізису мембран ядра, мітохондрій, гранулярного ендоплазматичного ретикулу, плазмолем, що свідчить про активний розвиток катаболічних процесів, у відповідь на дифузію іонів металів і інших компонентів із осколка. Порушена ультраструктурна організація органел макрофагоцитів зберігається незмінною до кінця експерименту.

Ключові слова: ультраструктура макрофагоцитів, капсула вогнепального осколка, мітохондріальна дисфункція, металоз, кролі.

P.N. Zamyatin, V.V. Negoduiko, V.P. Nevzorov, O.F. Nevzorova

STUDY OF ULTRASTRUCTURE OF MACROPHAGOCYTES FROM THE CAPSULE SURROUNDING THE GUNSHOT FRAGMENT IN THE SKELETAL MUSCLES IN EXPERIMENT ON RABBIT

Show polymorphism of the submicroscopic organization of macrophagocyte organelles from the capsule surrounding the fire fragment is shown. Most of the macrophagocytes are in a state of high functional activity. Some macrophagocytes contained organelles susceptible to dystrophic and destructive disturbances in the form of focal lysis of the nuclear membranes, mitochondria, granular endoplasmic reticulum, and plasmolema, which indicates the active development of catabolic processes in response to the diffusion of metal ions and other components from the fragment. The disturbed ultrastructural organization of the macrophage organelles remains unchanged until the end of the experiment.

Keywords: macrophagocyte ultrastructure, fire fragment, mitochondrial dysfunction, metallosis, rabbit.

Поступила 26.04.17

УДК [616.74-002.3-022.7:579.861.2]-085.33:578.347:57.085.2

Е.В. Коцарь*, **О.И. Радченко****, **Д.Г. Тодарюк***, **О.В.Голубка*****,
А.В. Масалова***, **Т.И. Антушева*****

**Харьковский национальный медицинский университет*

***КУОЗ «Харьковская городская больница скорой и неотложной медицинской помощи
им. проф. А.И. Мещанинова»*

****ГУ «Харьковский областной лабораторный центр МОЗ Украины»*

ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОМ С БАКТЕРИОФАГОМ

Путем комбинированного применения антибиотика и бактериофага достигнуто повышение бактерицидного действия в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей.

Ключевые слова: *гнойно-воспалительный процесс, Staphylococcus aureus, цефтриаксон, бактериофаг.*

На протяжении последних 40 лет большинством зарубежных и отечественных исследователей основными возбудителями раневых инфекций были признаны *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Echerihia coli*, *Proteus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Несмотря на эффективность применения антибиотиков при лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, вызванных микроорганизмом *S. aureus*, существует ряд побочных действий на организм человека (ото-, нефро-, гепато-, гемо-, нейротоксическое, снижение иммунитета) [2]. В ряде публикаций подчеркивается важность определения антибиотикочувствительности к выделенным штаммам перед их применением, а также необходимость избегать их необоснованного использования в связи с возрастанием антибиотикоустойчивых форм бактерий и неэффективности лечения, что требует применения комбинированной антибактериальной терапии [3].

Одним из перспективных направлений лечения гнойно-воспалительных инфекций

мягких тканей является совместное применение бактериофагов с антибиотиками, имеющих различные механизмы действия на микробную клетку и дополняющих друг друга. Основными достоинствами фаготерапии являются высокая чувствительность микроорганизмов к бактериофагам, возможность применения необходимых доз бактериофагов, сочетаемость их со всеми видами антибиотиков и отсутствие противопоказаний к их применению [4].

Так, по данным С.Р. Шаликашвили с соавт. при комплексном применении бактериофагов и антибиотиков эффективность антибиотикотерапии составила 43,3 %, фаготерапии – 77,0 %, и при комбинированной терапии – 86,7 % [5]. О преимуществах комбинированного лечения перед стандартной антибиотикотерапией свидетельствовало то, что после проведенного курса антибиотикотерапии наблюдалось снижение количества антибиотикочувствительных штаммов *S. aureus*, в то время как после комбинированной терапии количество чувствительных штаммов не изменялось [6].

© Е.В. Коцарь, О.И. Радченко, Д.Г. Тодарюк и др., 2017

Целью настоящего исследования было изучение чувствительности штаммов *S. aureus* в отдельности к антибиотику, бактериофагу, а также к их совместному действию.

Материал и методы. Были исследованы 35 штаммов *S. aureus*, выделенных от больных с различными проявлениями гнойно-воспалительных процессов кожи и подкожно-жировой клетчатки и два референтных штамма (АТСС 25923 и АТСС 6538Р) в качестве контрольной группы. Клинические штаммы стафилококков идентифицировали в соответствии с рекомендациями 12-го издания указания «Определение бактерий Берджи» по комплексу культуральных и биохимических свойств (STARHY test 16 Lachema, Чехия) [7].

Для исследований был взят антибиотик цефтриаксон, наиболее часто используемый для лечения гнойных ран. Минимальная ингибирующая концентрация антибиотика составляла 254 мкг/мл, что соответствовало средней суточной дозе антибиотика 2,0 г. С целью изучения чувствительности выделенных культур к бактериофагу был использован «Пиобактериофаг» (ФДУП НВО «Микроген», г. Нижний Новгород, Российская Федерация).

Для изучения совместного действия цефтриаксона и бактериофага на планктонные клетки клинических изолятов и референтных штаммов *S. aureus* использовали полистироловые планшеты для иммуноферментного анализа.

Разведенную культуру *S. aureus*, взятую в концентрации, соответствующей суспензии 0,5 по Мак Фарланду, вносили в лунки планшета по 100 мкл. Для отрицательного контроля использовали стерильный мясopептонный бульон, для положительного – бактериальную смесь. Далее в одну лунку с культурой добавляли 100 мкл цефтриаксона с концентрацией 257 мкг/мл, во 2-ю – 100 мкл бактериофага, в 3-ю лунку

сначала вносили 100 мкл бактериофага, затем добавляли 100 мкл цефтриаксона с такой же концентрацией. Планшет инкубировали при температуре 35 °С в течение 24 часов. Учет результатов проводили визуально, сравнивая рост микроорганизма в присутствии противомикробных веществ с ростом культуры в лунке без них. Для подтверждения визуального результата проводили высев с каждой лунки, после чего инкубировали в течение 24 часов при температуре 37 °С и подсчитывали количество выросших колоний (КОЕ). Штаммы *S. aureus* считали чувствительными, если на агаре Мюллера–Хинтона полностью отсутствовал рост микроорганизмов.

Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики [8].

Результаты. Общие данные о чувствительности штаммов *S. aureus*, выделенных из ран, к цефтриаксону и бактериофагу, а также к их совместному применению приведены в таблице.

Анализ результатов проведенных исследований показывает, что количество чувствительных штаммов *S. aureus* к антибиотику цефтриаксону с минимальной ингибирующей концентрацией 254 мкг/мл и бактериофагу находится практически на одинаковом уровне (48,6–54,3 %), $p < 0,05$, в то время как количество чувствительных стафилококков при комплексном применении цефтриаксона с такой же концентрацией и бактериофага составило 85,7 % ($p < 0,05$). Полученные данные соответствуют результатам зарубежных исследователей [9].

Следует отметить, что литическая активность бактериофага в отношении различных стафилококков не связана с их антибиотикорезистентностью. Кроме того, как известно, антибиотики не проявляют фагоцидного действия [10]. По данным зарубежных авторов, которые занимались изучением совместного применения ан-

Результаты определения чувствительности штаммов *S. aureus* к цефтриаксону, бактериофагу и их совместному действию

Препарат	<i>S. aureus</i> (n=35)	
	абс. ч.	(M±m) %
Цефтриаксон (254 мкг/мл)	17	48,6±3,1
Пиобактериофаг	19	54,3±2,8
Цефтриаксон (254 мкг/мл)+пиобактериофаг	30	85,7±1,2

тибиотиков и бактериофагов, было отмечено, что минимальная доза β -лактамов антибиотиков способна ингибировать рост и деление бактериальных клеток. Бактериофаги используют это измененное состояние клетки-хозяина для увеличения собственного производства. Как следствие, наблюдается ускорение лизиса инфицированных бактериальных клеток и распространение бактериофагов с большей скоростью [11]. Таким образом, присутствие антибиотиков даже с минимальной дозой представляет собой угрозу для бактерий, с одной стороны, оказывая бактерицидное действие, с другой – способствуя размножению бактериофагов.

Выводы

1. Изучена чувствительность штаммов *S. aureus*, выделенных из гнойных ран, к антибиотикам цефтриаксону с минимальной ингибирующей концентрацией 254 мкг/мл и пиобактериофагу.

Список литературы

1. Калініченко С.В., Антушева Т.І., Півненко С.Ю. та ін. Розповсюдження антибіотикорезистентних штамів в лікувальних установах м. Харкова // Матер. наук.-практ. конф. «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями». Харків, 2017. С. 91.
2. Упницький А.А. Принципы выбора и оценки эффективности антибиотиков // Лечебное дело. 2002. № 2. С. 30–35.
3. Осолодченко Т.П., Андреева І.Д., Рябова І.С. та ін. Вивчення впливу нових біологічно активних речовин на швидкість формування резистентності *S. aureus* до антибактеріальних препаратів // Матер. наук.-практ. конф. «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями». Харків, 2017. С. 97.
4. Красильников И.В., Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Лабастова А.К. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 2 (2). С. 33–37.
5. Шаликашвили С.Р. Комплексное применение специфических фагов, антибактериальных и иммунологических препаратов при различной локализации гнойно-воспалительных процессов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси, 2008. 14 с.
6. Andre M. Comeau, Françoise Tetart, Sabrina N. Trojet et al. Antibiotic Synergy (PAS): β -Lactam and Quinolone Antibiotics Stimulate Virulent Phage Growth // Published: August 29, 2007 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000799>
7. Наказ МОЗ України від 05.04.07 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua>
8. Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.
9. Richard M. Carlton Phage Therapy: Past history and future prospects // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 1999. № 47. P. 267–274.
10. Smith T. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* // Engl. J. Med. 1999. № 340. P. 493–501.
11. Muray B. Diversity among multidrug-resistant Enterococci // Emerging Infect. Dis. 1998. № 4. P. 37–47.

Є.В. Коцар, О.І. Радченко, Д.Г. Тодарюк, О.В. Голубка, А.В. Масалова, Т.Ф. Антушева
ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ, ОБУМОВЛЕНІ STAPHYLOCOCCUS AUREUS: МОЖЛИВІСТЬ
ЇХ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ АНТИБІОТИКОМ З БАКТЕРІОФАГОМ

Шляхом комбінованого застосування антибіотика і бактеріофага досягнуто підвищення бактерицидної дії відносно штамів *Staphylococcus aureus*, що виділені від хворих з гнійно-запальними процесами м'яких тканин.

Ключові слова: гнійно-запальний процес, *Staphylococcus aureus*, цефтриаксон, бактеріофаг.

E.V. Kotsar, O.I. Radchenko, D.G. Todaruk, O.V. Golubka, A.V. Masalova, T.I. Antusheva
PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES, STAPHYLOCOCCUS AUREUS: THE POSSIBILITY
OF THEIR COMPLEX TREATMENT OF ANTIBIOTIC WITH BACTERIOPHAGE

By combining using of antibiotic and bacteriophage bactericidal action against *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with purulent inflammatory processes of the soft tissues was increased.

Keywords: pyo-inflammatory process, *Staphylococcus aureus*, cephtriacson, bacteriophage.

Поступила 15.05.17

УДК 616.34-002.1-053.2

В.Д. Макаренко, Б.И. Гушилик**, Д.В. Яковенко**, В.Ю. Иванник**,
С.В. Похил****

**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

***ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова
НАМН Украины», г. Харьков*

****Харьковская городская поликлиника №18 МЗ Украины*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Представлены современные аспекты этиологической структуры, патогенеза, клиники, принципов терапии острых кишечных инфекций у детей. Опираясь на основные нормативные документы, современные научные работы, собственные наблюдения, авторы определили рациональные подходы к комплексной терапии детей с инфекционными диареями.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, этиология, патогенез, терапия, дети.

Одной из важнейших проблем педиатрической практики, сохраняющей свою актуальность до настоящего времени, является проблема острых кишечных инфекций.

Острые кишечные инфекции – это большая группа различных по этиологии инфекционных заболеваний человека с энтеральным (фекально-оральным) механизмом заражения, характеризующихся поражением пищеварительного тракта, диареей, симптомами интоксикации и обезвоживания. Они занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая лишь гриппу и острым респираторным инфекциям. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 1 млрд «диарейных» заболеваний, 65 – 70 % из которых приходится на детей. Около 1,5 млн детей умирают от острых кишечных инфекций и их осложнений [1, 2]. Ежедневно от диарейных заболеваний в мире умирает более 5 тыс. детей. Эти инфекции занимают четвертое место в рейтинге значимости глобального бремени болезней. Удельный вес детей с острыми кишечными инфекциями среди всех госпитализированных в областную детскую инфекционную клиническую больницу г. Харькова составляет в различные годы от 30 до 70 %. Это дети, поступающие в тяжелом или выраженном среднетяжелом состоянии и требующие проведения интенсивной терапии.

Наиболее подвержены острым кишечным инфекциям дети раннего возраста. Это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями [3]:

- низкой кислотностью желудочного сока;
- низкой продукцией IgA, нейтрализующих токсины и являющихся элементами первого защитного барьера;
- слабой слизиобразующей функцией пищеварительного тракта ребенка;
- быстрым нарушением кишечного биоценоза при патологии пищеварительного тракта;
- отсутствием санитарно-гигиенических навыков у ребенка.

Источником острых кишечных инфекций является человек или животные. Существует некоторая специфика при реализации разных механизмов инфицирования детей: при контактно-бытовом пути передачи инфекции чаще возникают спорадические случаи, при пищевом – групповые, при водном – эпидемические вспышки.

Иммунитет при острых кишечных инфекциях видоспецифический и нестойкий.

В течение последних десятилетий существенно изменилась этиологическая структура острых кишечных инфекций во всем мире. Если в первой половине XX ст. ведущая роль принадлежала бактериальным возбудителям, то в последние годы отмечается доминирование вирусов, которые могут вызывать забо-

© В.Д. Макаренко, Б.И. Гушилик, Д.В. Яковенко и др., 2017

ление как самостоятельно, так и в ассоциации с условно-патогенными или патогенными бактериями. Это обусловлено глобальными достижениями медицины: разработкой и внедрением в широкую практику антибактериальной терапии, появлением новых высокочувствительных и высокоспецифических методов лабораторной диагностики, что позволяет идентифицировать возбудителя острых кишечных инфекций.

По этиологическому принципу острые кишечные инфекции подразделяют на вирусные, бактериальные, грибковые и протозойные [4]. В большинстве случаев у детей отмечаются вирусные диареи, возбудителями которых могут быть рота-, энтеро-, адено-, астро-, корона-, рео-, норо-, калицивирусы и др. [5]. Протозойные диареи вызываются криптоспоридиями, изоспорами, лямблиями, кокцидиями и др. [1]. Значительная роль в этиологии кишечных инфекций у детей принадлежит бактериальным агентам. Причиной бактериальных острых кишечных инфекций являются шигеллы, сальмонеллы, эшерихии, кампилобактерии, условно-патогенная флора (стафилококк, протей, клебсиелла и др.) [1, 6]. Этиология острых кишечных инфекций нам становится известна к 5-му дню с момента обращения за медицинской помощью (получение результатов бактериологического посева кала), и подходы в лечении в последние годы базируются на патогенетической классификации. По патогенезу острые кишечные инфекции подразделяют на инвазивные, секреторные, осмотические, смешанные.

В основе этиопатогенеза и пускового механизма диареи и инфекционного процесса при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии инвазивного типа лежат воспалительный процесс в любом отделе пищеварительного тракта и токсемия, при диарее секреторного типа – гиперсекреция воды и электролитов в результате продукции патогенами энтеротоксина и дегидратации. Осмотический тип диареи обусловлен дисахаридазной, в основном лактазной недостаточностью, которая сопровождается метеоризмом и дегидратацией из-за нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике. Смешанный тип диареи возникает при микст-инфекциях [7].

Определение типа диареи может опосредованно указывать не только на возможный этиологический фактор, но и позволяет диф-

ференцированно подходить к построению первоначальной терапевтической тактики даже при одной и той же нозологической форме кишечной инфекции. В настоящее время многочисленными исследованиями установлено, что один и тот же возбудитель острой кишечной инфекции (например, сальмонелла, кампилобактер, стафилококк, клостридии и др.) может вызывать в одних случаях инвазивный тип диареи с развитием воспалительного процесса в кишечнике, а при инфицировании штаммами этих же бактерий, способными продуцировать энтеротоксины, – секреторный или смешанный тип диареи. При построении терапевтической тактики лечения больных детей следует также учитывать, что осмотический компонент и, как следствие, развитие бродильного процесса в кишечнике могут развиваться в динамике заболевания и при инвазивном типе диареи за счет ферментативной недостаточности в результате воспалительного процесса или недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Таким образом, традиционно используемый в клинической практике только нозологический подход в терапевтической тактике на начальном периоде острой кишечной инфекции следует считать не всегда оправданным.

При инвазивных диареях энтеропатогенность микроорганизма обусловлена его инвазией в кишечную стенку и внутриклеточным размножением с выделением энтеротоксинов [8]. Последние разрушают мембраны эпителиальных клеток, способствуя инвазии инфекционных агентов и развитию воспалительных и некротических изменений слизистой оболочки кишечника. К этой группе принадлежит токсин Шига и шигаподобные токсины (например, верацитотоксин энтерогеморрагической кишечной палочки O157). Острые кишечные инфекции, возникающие при заражении инвазивными микроорганизмами, клинически проявляются жидким стулом с патологическими примесями слизи и крови [9]. К ним относят шигеллезы, сальмонеллезы, иерсиниозы, кампилобактериозы, эшерихиозы, обусловленные энтероинвазивными и энтерогеморрагическими эшерихиями. Входными воротами инфекции с развитием воспалительного процесса различной выраженности от катарального до язвенно-некротического при острых кишечных инфекциях

бактериальной этиологии инвазивного типа может быть любой отдел пищеварительной системы. В зависимости от того, какой отдел вовлечен в патологический процесс, топиическим диагнозом может быть:

- гастрит – поражение желудка, сопровождающееся болями и ощущением тяжести в эпигастральной области, тошнотой и повторной рвотой на фоне умеренной лихорадки и интоксикации, наблюдается при пищевых токсикоинфекциях и ротавирусной инфекции;

- энтерит – поражение тонкого отдела кишечника, проявляется болью в околопупочной области, явлениями метеоризма, обильным жидким стулом без патологических примесей, нередко пенистым стулом с неперевааренными комочками пищи желтого или желто-зеленого цвета с резким кислым запахом, часто сочетается с гастритом;

- гастроэнтерит – наиболее часто встречается при острых кишечных инфекциях вирусной этиологии, эшерихиозе, сальмонеллезе;

- колит – патогномоничен для дизентерии, проявляется воспалением толстого отдела кишечника, встречается только при острых кишечных инфекциях инвазивного типа, сопровождается постоянными или периодическими болями по ходу толстого кишечника и жидким не обильным каловым стулом с неприятным запахом и патологическими примесями в виде мутной слизи, зелени, крови. В копрограмме – много неперевааренной клетчатки, внутриклеточного крахмала, йодофильной микрофлоры, лейкоцитов, слизи, эритроцитов;

- энтероколит сопровождается болью в животе и обильным стулом зеленого цвета с примесью мутной слизи, иногда крови. По ходу толстой кишки можно выслушать шумы кишечной перистальтики. Наиболее часто встречается у детей раннего возраста при сальмонеллезе и шигеллезе;

- гастроэнтероколит – поражение всех отделов пищеварительного тракта, сопровождается повторной рвотой, болями в животе и симптомами энтероколита на фоне интоксикации, чаще встречается при сальмонеллезе.

Лечение острых кишечных инфекций включает:

- патогенетическую терапию: регидратацию (оральную, парентеральную); диетотерапию; энтеросорбцию;

- этиотропную терапию (применение антибиотиков, химиопрепаратов, пробиотиков, бактериофагов);

- симптоматическую терапию (назначение жаропонижающих средств, спазмолитиков и др.).

Нормативным документом по лечению острых кишечных инфекций у детей является приказ МЗ Украины от 10.12.07 г. № 803.

Более подробно остановимся на антибактериальной терапии острых кишечных инфекций.

Многолетние клинические наблюдения и сравнительный анализ эффективности различных лекарственных препаратов у детей с острыми кишечными инфекциями показали, что применение антимикробных средств при легких и среднетяжелых формах инфекций (кроме инвазивных) нерационально. Значительно увеличился удельный вес антибиотикорезистентных возбудителей, доказано угнетение антибиотиками нормальной микрофлоры кишечника, развитие псевдомембранозного колита. Следовательно, назначение антибактериальных препаратов у детей ограничено.

Показания к назначению антибактериальных препаратов при острых кишечных инфекциях у детей (рекомендации ВОЗ, приказ МЗ Украины № 803) при инвазивных диареях:

- тяжелые и среднетяжелые формы заболевания у детей разного возраста (шигеллез, сальмонеллез, энтероинвазивный эшерихиоз, кампилобактериоз);

- дети в возрасте до 3 месяцев;

- дети с иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфекцией, онкогематологической патологией, гемолитическими анемиями, гемоглобинопатиями вне зависимости от возраста и тяжести заболевания;

- гемоколит;

- наличие вторичных бактериальных осложнений во всех возрастных группах.

Показания к назначению антибактериальных препаратов при секреторных диареях:

- дети с тяжелыми и среднетяжелыми формами заболевания в возрасте до 6 месяцев;

- дети с иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфицированные дети, которые получают иммуносупрессорную химио- и лучевую терапию, дети, находящиеся на длительной кортикостероидной терапии, дети с гемолитическими анемиями, гемоглобинопатиями;

- холера, паразитарные диареи независимо от возраста ребенка и тяжести заболевания;

- наличие вторичных бактериальных осложнений во всех возрастных группах.

Антибактериальная терапия не показана при острых кишечных инфекциях:

- больным с легкими, стертыми формами инфекций, кроме указанных;
- при бактерионосительстве любой этиологии (транзиторное, постинфекционное);
- больным с дисфункцией пищеварительного тракта, обусловленной последствиями острой кишечной инфекции (дисбиоз кишечника, лактазная недостаточность, вторичные ферментопатии).

Принципы проведения антибактериальной терапии при острых кишечных инфекциях у детей [1, 4, 5, 10]:

1. Путь введения антибиотиков зависит от тяжести состояния пациента и свойств препарата, который применяется. При тяжелом состоянии – внутривенный путь введения антибиотиков и сочетание парентерального и энтерального путей введения. При среднетяжелом состоянии предпочтение нужно отдавать пероральному пути введения препаратов. Парентеральное введение используется при невозможности приема лекарств *per os* при частых срыгиваниях или многократной рвоте.

2. Не следует назначать антибиотики с профилактической целью.

3. Препарат необходимо выбирать с учетом чувствительности к нему предположительно или окончательно установленно-го возбудителя. Для более рационального назначения эмпирической антибиотикотерапии у детей необходимо проводить анализ антибиотикограммы возбудителей острой кишечной инфекции раз в квартал в больнице, где получают лечение такие дети, и на основании этого назначать стартовый антибиотик.

4. Использовать бактерицидные, а не бактериостатические препараты. При этом надо использовать наименее токсичные средства.

5. Минимальный курс антибиотикотерапии – 5 дней. Уменьшение продолжительности не всегда может обеспечить гибель микроорганизмов и будет способствовать развитию антибиотикорезистентных штаммов. Максимальный путь определяется состоянием ребенка, скоростью исчезновения симптомов, особенно при тяжелых, осложненных и генерализованных формах. Если наблюдается положительная динамика, нет необходимости менять один антибиотик на другой только по временному критерию (через 7–14 дней).

6. При отсутствии эффекта от проводимой терапии в течение трех суток от начала лечения нужно проводить смену антибактериальных препаратов, причем для последующей терапии подбирают препараты из другой группы или с учетом чувствительности данного микроба к антибиотикам.

7. При выборе средств «стартовой» этиотропной терапии в начальном периоде заболевания при легких и среднетяжелых формах острых кишечных инфекций предпочтение следует отдать не антибиотикам и химиопрепаратам, а препаратам, обладающим прямым или опосредованным этиопатогенетическим воздействием на возбудителей острых кишечных инфекций [1, 11]: пробиотикам (особенно из группы самоэлиминирующихся антагонистов – энтерол 250, энтерожермина, субалин, споробактерин), энтеросорбентам (смекта, атоксил, белый уголь и др.). Эти препараты, в отличие от антибиотиков и химиопрепаратов, оказывают быстрый и выраженный дезинтоксикационный, антидиарейный клинический эффект и обеспечивают санацию от возбудителя независимо от этиологии и типа диареи. Важным свойством этих препаратов является нормализующее воздействие на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, а использование их в 1-е или 2-е сутки от начала заболевания может привести к abortивному течению инфекции и клиническому выздоровлению уже на 2-й – 3-й день от начала лечения.

Антибактериальные препараты 1-го ряда назначают при легких и среднетяжелых формах заболевания эмпирическим путем при первой встрече с больным. К ним относятся нитрофураны (нифуроксазид, эрцефурил, фуразолидон), не эффективные в отношении сальмонелл, и триметоприм/сульфаметаксазол.

Антибактериальные препараты 2-го ряда назначают при неэффективности препаратов 1-го ряда, при среднетяжелых формах, при поздней госпитализации в качестве стартовых препаратов. К ним относятся препараты наливиковой кислоты (невиграмон, неграм) и аминогликозиды 2-го поколения (амикацин, амицин, микацин, нетилмицин, нетромицин).

Антибактериальные препараты 3-го ряда назначают при тяжелых формах, при среднетяжелых формах у детей с иммунодефицитными состояниями, детям из детских домов,

которые родились от родителей наркоманов, алкоголиков, при неэффективности препаратов 2-го ряда, при возникновении вторичных бактериальных осложнений, наличии внекишечных очагов инфекции, при подозрении на нозокомиальные формы инфекций. К ним относятся цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, клафоран, цефотам, факоцеф, цефтриаксон, офрамакс, лендацин, лонгацеф, цефтазидим, цефоперазон, цефтибутен, цедекс, цефиксим, фортум, цефазид, супракс, цефепан); карбопенемы (имепенем, меропенем); фторхинолоны (по протоколу детям до 14 лет только цiproфлоксацин). Детям старшего возраста можно назначать норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, тайгерон и др.

При тяжелых формах можно назначать два препарата: аминогликозиды и цефалоспорины 3-го поколения; фторхинолоны и метрогил; для лечения кампилобактериоза – макролиды; при лямблиозе, амебиазе, балантидиазе назначают метронидазол.

Согласно эмпирической терапии острой кишечной инфекции, при наличии показаний для назначения антибиотиков следует учитывать возраст ребенка, тяжесть заболевания, сроки от начала заболевания, особенности клиники заболевания, преморбидный фон. Рекомендуется назначать нифуроксазид, триметоприм/сульфаметаксазол, цефотаксим, цефтриаксон, цiproфлоксацин.

При необходимости применять эмпирически антибиотикотерапию при секреторных диареях у детей назначают цефалоспорины 3-го поколения. Цефалоспорины 3-го поколения обладают более высокой активностью против грамотрицательных бактерий из семейства *Enterobacteriaceae*.

При тяжелом течении заболевания терапия должна начинаться с парентерального введения антибиотиков (цефалоспорины 3-го поколения, фторхинолоны), а при улучшении клинического состояния пациента можно перейти к пероральному применению (ступенчатая терапия, *step-down therapy*).

Среди антибиотиков, применяемых при лечении острых кишечных инфекций у детей, лидирующую позицию должны занимать цефалоспорины 3-го поколения, что объясняется их положительными свойствами, среди которых широкий спектр антимикробного действия, небольшая частота резистентных микроорганизмов, хорошая переносимость и небольшая частота побочных эффектов, про-

стога и удобство дозирования. Необходимо учитывать, что в настоящее время 70 – 90 % энтеропатогенных микроорганизмов устойчивы к таким препаратам, как ампициллин, гентамицин, левомицетин.

Возможными механизмами осложнения антибиотикотерапии со стороны пищеварительного тракта может быть развитие симптомов антибиотикоассоциированной диареи, возбудителем которой является *Clostridium difficile*. Название микроорганизма возникло из-за трудностей культивирования. *Clostridium difficile* открыта в 1935 г. и в дальнейшем была признана возбудителем псевдомембранозного колита. Классическими симптомами является понос с примесью крови, которому сопутствуют схваткообразные боли в животе, лейкоцитоз и лихорадка. Очаги поражения, выявляемые в толстом кишечнике, содержат отложения фибрина, остатки некротизированной оболочки и лейкоцитов (псевдомембрана). Развитие диареи связано с антибиотикозависимым подавлением нормальной микрофлоры, прежде всего анаэробных неспоровых бактерий (бактероидов, бифидобактерий) – основы колонизационной резистентности толстого кишечника. *C. difficile* выживают благодаря образованию спор. Прорастая после отмены антибиотика, они дают начало обильному потомству вегетативных клеток, продуцирующих токсины. *C. difficile* образует два главных токсина – А и В. Выявление токсинов в фекалиях рекомендовано для подтверждения клинического диагноза. Лечение нацелено на уничтожение вегетирующих клеток *C. difficile*. В отношении этих микроорганизмов эффективен ванкомицин, трихопол (метрогил). Для восстановления нормальной микрофлоры рационально использовать пробиотики. Доказано, что дрожжи *Saccharomyces boulardii* неизвестным образом тормозят размножение *C. difficile* и образование их токсинов в кишечнике. Эти дрожжи содержит самоэлиминирующийся пробиотик энтерол 250, который назначают детям в течение 5 дней.

При повторном высеве патогенных возбудителей, а также для лечения легких и стертых форм острых кишечных инфекций целесообразно применять специфические бактериофаги (комбинированные – интестифаг, секстифаг, пиобактериофаг или моновалентные – сальмонеллезный, дизентерийный, клебсиеллезный).

Таким образом, проблема острых кишечных инфекций у детей сохраняет свою актуальность. Верификация этиологии этих инфекций нуждается в усовершенствовании диагностического алгоритма. Региональные особенности спектра доминирующих видов возбудителей требуют разработки адекватных диагностикумов и тест-систем. Диф-

ференцированное применение апробированных и разработка новых комбинированных препаратов для этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций будет способствовать более эффективному лечению, снижению нежелательных побочных эффектов и является экономически целесообразным.

Список литературы

1. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective / World Gastroenterology Organisation Global Guidelines [Электронный ресурс]. 2012. URL:http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/AcuteDiarrhea_iong_FINAL_120604.pdf
2. WHO: The top 10 causes of death [Электронный ресурс] / Fact sheet № 310. Updated May 2014. URL:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
3. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста. – Харьков: Консум, 2000. 528 с.
4. Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S. et al. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 32, № 3. P. 331–351.
5. Guarino A., Albano F., Ashkenazi Sh. et al. Eur. Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008. Vol. 46, № 2. P. 81–122.
6. Talan D., Moran G.J., Newdow M. et al. Etiology of bloody diarrhea among patients presenting to United States emergency departments: prevalence of Escherichia coli O157:H7 and other enteropathogens // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 32, № 4. P. 573–580.
7. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гутор И.А. и др. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей // Практическая медицина. 2010. № 6 (45). С. 110–112.
8. Hohmann E. Approach to the patient with nontyphoidal Salmonella in a stool culture [Электронный ресурс] // UpToDate. 2014. URL:<http://www.uptodate.com>
9. Хаертынов Х.С., Семенова Д.Р., Сушников К.В. Клинико-эпидемиологические особенности кишечных инфекций, протекающих с синдромом гемоколита, у детей // Казанск. мед. журн. 2013. Т. 94, № 2. С. 208–211.
10. Лечение диареи: учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена [Электронный ресурс]. Женева: ВОЗ, 2006. – Режим доступа: www.euro.who.int/document/9244593181R.pdf
11. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine – impact for probiotics // Ann. Nutr. Metab. 2010. № 57 (Suppl.). P. 6–9.
12. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гутор И.А. и др. Этиологическая структура острых инфекционных диарей у детей и взрослых // Практическая медицина. 2012. № 1 (56). С. 13–15.

В.Д. Макаренко, Б.І. Гушлик, Д.В. Яковенко, В.Ю. Іваннік, С.В. Похил

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

У роботі представлені сучасні аспекти етіологічної структури, патогенезу, клініки, принципів терапії гострих кишкових інфекцій у дітей. Спираючись на основні нормативні документи, сучасні наукові роботи, власні спостереження, автори визначили раціональні підходи до комплексної терапії дітей з інфекційними діареями.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, етіологія, патогенез, терапія, діти.

V.D. Makarenko, B.I. Gushilik, D.V. Yakovenko, V.Yu. Ivannik, S.V. Pokhil

MODERN IDEAS ABOUT ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN

The paper presents the modern aspects of the etiological structure, pathogenesis, clinical manifestations and principles of treatment of acute intestinal infections in children. Based on the basic regulations, modern scientific work, his own observations define rational approaches to the complex therapy of children with infectious diarrhea.

Keywords: acute intestinal infections, etiology, pathogenesis, therapy, children.

Поступила 23.05.17

УДК 616.24-002.828-036-091.8

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

Харківський національний медичний університет

ІНВАЗИВНИЙ ЛЕГЕНЕВИЙ АСПЕРГІЛЬОЗ (КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Наведено два випадки клініко-морфологічних спостережень пацієнтів з інвазивним легенеvim аспергільозом, в одному з яких мало місце поєднання легеневої мікотичної інфекції з фіброзно-кавернозним туберкульозом. Патолого-анатомічне дослідження показало вкрай несприятливий перебіг інвазивного легеневого аспергільозу. Порушено питання складності клініко-лабораторної діагностики легеневої патології, викликаной грибами роду *Aspergillus*. Дані спостереження представляють клінічний і морфологічний інтерес як інфекційне захворювання, що має складнощі в діагностиці.

Ключові слова: *легеневий аспергільоз, діагностика.*

Аспергільоз викликають різні види цвілевих грибів роду *Aspergillus*, із них найбільше значення в патології людини мають *A. niger*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* [1–4].

Аспергіли найбільш часто виявляються в ґрунті, крупах, борошні, в побутовому пилу, на виробництвах, пов'язаних з обробкою шкір і вовни. Найчастіше аспергільозом хворіють працівники сільського господарства, ткацьких і прядильних підприємств. Зараження настає аерогенним шляхом, а також контактно через шкіру.

До клінічних форм аспергільозу відносяться: легеневий і генералізований (септичний) аспергільоз, ЛОР-органів, очей, шкіри, кісток та ін.

Легеневий аспергільоз, у свою чергу, підрозділяють на сапрофітний (аспергільома), бронхолегеневий аспергільоз і інвазивну *Aspergillus*-пневмонію [4, 5]. Остання є найбільш важкою формою захворювання, летальність при якій наближається до 90 % [6].

Бронхолегеневий аспергільоз проявляється бронхітом або трахеобронхітом. Захворювання протікає хронічно, хворого турбує загальна слабкість, кашель з виділенням сірого мокротиння, іноді з прожилками крові. У мокроті можуть виявлятися аспергіли. При прогресуванні процесу розвивається аспергільозна пневмонія – гостра або хронічна. При гострій аспергільозній пневмонії відзнача-

ється гіпертермія, з'являється кашель з в'язкою слизово-гнійною або кров'яною мокротою. При аускультатії вислуховуються вологі хрипи, рідше – шум тертя плеври. Пізніше приєднуються задишка, біль у грудях, нічні поти, наростають слабкість і загальне виснаження. При рентгенологічному дослідженні виявляється запальна інфільтрація у вигляді овальних або округлих інфільтратів, схильних до розпаду з утворенням порожнин [1, 4, 7].

Хронічні форми легеневого аспергільозу розвиваються на тлі наявної бронхолегеневої патології: бронхоектазів, кавернозного туберкульозу, абсцесів. Клінічна картина складається із симптомів основного захворювання і аспергільозної інфекції.

Для своєчасного діагнозу аспергільозу слід враховувати епідеміологічну складову – професію пацієнта, наявність хвороб, що послаблюють імунітет, і ін. Певне значення в розпізнаванні аспергільозу має тривалий перебіг хвороби, рентгенологічне виявлення характерних інфільтратів з наступним розпадом, характер мокротиння, еозинофілія крові. Підтвердженням діагнозу служить культуральне виділення збудника з мокротиння, матеріалу, взятого з бронхів, біоптатів з уражених органів.

В патолого-анатомічному відділенні «ОКЛ ЦЕМД та МК» м. Харкова за короткий відрізок часу ми зіткнулися з двома випадками легеневого аспергільозу, діагностованого при дослідженні аутопсійного матеріалу.

© С.М. Потапов, Н.І. Горголь, Д.І. Галата, 2017

Хворий П., 63 років, мешканець сільської місцевості, поступив у стаціонар зі скаргами на слабкість, кашель, підвищення температури тіла. Об'єктивно: стан пацієнта важкий із-за інтоксикації, відзначається загальне виснаження, шкіра і слизові оболонки бліді, в легенях – ослаблене дихання, поодинокі вологі хрипи, тони серця приглушені, ритмічні, АТ = 100/70. Рентгенологічно зліва у верхньосередніх відділах визначаються затемнення без чітких контурів, осередки інфільтрації і вогнища деструкції. Висновок: фіброзно-кавернозний туберкульоз верхньої частки лівої легені. Консультація онколога: рак лівої легені. Випадок визнаний неоперабельним. Проведена симптоматична терапія без ефекту, стан хворого прогресивно погіршувався, наростали інтоксикація і дихальна недостатність. Заключний клінічний діагноз: захворювання лівої легені. Т3N2M0. Ракова інтоксикація. Загальне виснаження.

Аутопсія показала наступне: вся верхня частка лівої легені з множинними чорно-бурими щільними вогнищами з білим центром розплавлення і формуванням порожнин розпаду. Мікроскопічно визначаються множинні осередки некрозу; серед некротичних мас виявляють елементи гіллястого міцелію, конідієносці з конідіофорами і конідіями (рис. 1, 2). Культурально з тканини легені виділені гриби роду *Aspergillus niger*.

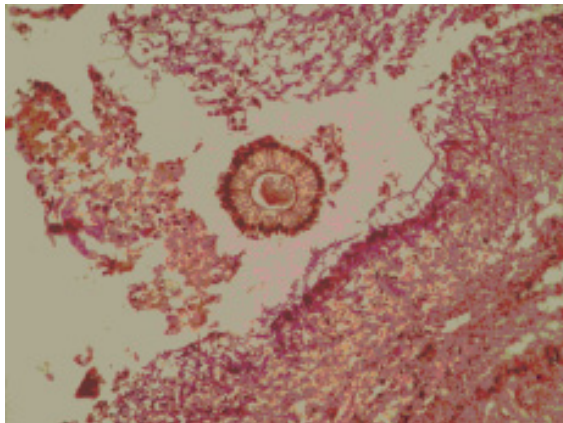


Рис. 1. В ураженій тканині легені виявляється міцелій *Aspergillus niger* і поодинокий конідієносець. Хворий П. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

Хвора К. 35 років страждала вторинним туберкульозом, з приводу якого не отримувала лікування. У даної хворої клінічна картина в основному була обумовлена симптоматикою, властивою фіброзно-кавернозному ту-

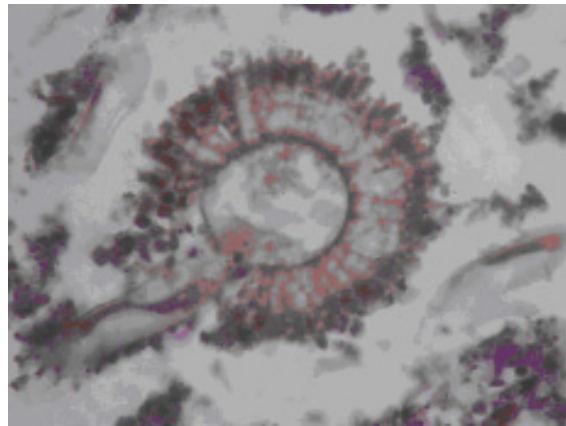


Рис. 2. Конідієносець *Aspergillus niger* з конідіофором і конідіями. Хворий П. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 1000$

беркульозу легенів: кашель, кровохаркання, фебрильна або субфебрильна температура, слабкість, підвищена пітливість тощо. При цьому слід враховувати, що клінічні прояви легеневого аспергільозу подібні. При патолого-анатомічному дослідженні було встановлено поєднання туберкульозу з аспергільозом. Гістологічне дослідження показало наявність в стінці порожнин розпаду гіллястого міцелію і конідієносців. При культуральному дослідженні була отримана культура *Aspergillus fumigatus* (рис. 3).

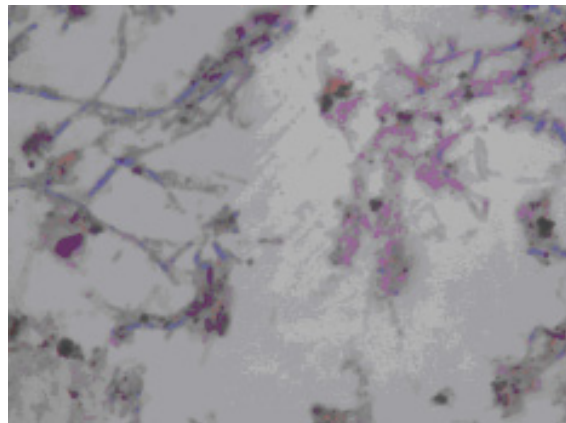


Рис. 3. Нитки міцелію *Aspergillus fumigatus* в тканині легені. Хвора К. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 1000$

Таким чином, наведені клініко-анатомічні спостереження показують, що за життя пацієнтів інвазивний легеневий аспергільоз не був діагностований. Тим часом раннє виявлення мікотичного процесу і своєчасне лікування могли б підвищити шанси на виживання пацієнтів. У той же час слід підкреслити, що діагностика захворювань, обумов-

лених грибами роду *Aspergillus*, досить складна. Так, при проведенні культурального дослідження бронхіальних змивів гриби *Aspergillus* висіваються тільки в 8–34 % випадках. Визначення культури гриба займає досить тривалий час (3–5 діб), тому керуватися тільки отриманням культури для початку терапії

є ризикованим для життя хворого. Метод визначення антитіл до аспергіл дає суперечливі і часто помилково негативні результати. Останнім часом активно розробляють методи з використанням полімеразної ланцюгової реакції для виявлення антигену в бронхоальвеолярному лаважі і сироватці крові.

Список літератури

1. Елинов Н.П., Митрофанов В.С., Чернопятова Р.М. Аспергиллезная инфекция; подходы к ее диагностике и лечению // Проблемы медицинской микологии. 2002. № 4 (1). С. 13–20.
2. Клясова Г.А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы // Современная онкология. 2001. № 3. С. 21–24.
3. Manuel R.J., Kibbler C.C. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis // J. Hosp. Infect. 1998. № 29. P. 95–109.
4. Van't Wout J.W., Kullberg B.J., Meis J.F., Reiss P. Грибковые инфекции у пациентов с нарушенным иммунитетом // Русский медицинский журнал. 1996. № 3 (12). С. 23–35.
5. Rhame F.S. Nosocomial aspergillosis: how much protection for which patients? // Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1998. № 10. P. 296–298.
6. Пересада Л.А. Инвазивный легочной аспергиллез – случай из практики // Український пульмонологічний журнал. 2005. № 1. С. 56–58.
7. Руцкая Е.А. Аспергиллез легких // Матер. научн.-практ. конф. «Актуальные вопросы лучевой диагностики». Минск, 2001. С. 75–81.

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

ИНВАЗИВНЫЙ ЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Приведено два случая клинично-морфологических наблюдений пациентов с инвазивным легочным аспергиллезом, в одном из которых имело место сочетание легочной микотической инфекции с фиброзно-кавернозным туберкулезом. Патолого-анатомическое исследование показало крайне неблагоприятное течение инвазивного легочного аспергиллеза. Затронут вопрос сложности клинично-лабораторной диагностики легочной патологии, вызванной грибами рода *Aspergillus*. Данное наблюдение представляет клинический и морфологический интерес как плохо диагностируемое инфекционное заболевание.

Ключевые слова: легочный аспергиллез, диагностика.

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

INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS (CLINICAL-MORPHOLOGICAL OBSERVATIONS)

Two cases of clinico-morphological observations of patients with invasive pulmonary aspergillosis are presented, one of which was the combination of pulmonary mycotic infection with fibro-cavernous tuberculosis. A pathological anatomical study showed an extremely unfavorable course of invasive pulmonary aspergillosis. The issue of the complexity of clinical and laboratory diagnostics of pulmonary pathology caused by fungi of the genus *Aspergillus* is touched upon. This observation represents clinical and morphological interest as a poorly diagnosed infectious disease.

Keywords: pulmonary aspergillosis, diagnosis.

Поступила 16.01.17

УДК 616.34-002.1: 612.11

*В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот, С.С. Ершов, Н.А. Ершова,
О.А. Шапкина, С.В. Руденко, А.Е. Ананьина, В.А. Бондаренко*

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ

Системное воспаление организма может быть инфекционного или неинфекционного происхождения, а также может формироваться при трансфузии эритроцитов. Разработка эффективного терапевтического подхода для контроля воспаления с целью предупреждения развития полиорганной недостаточности и септического шока является основной задачей, которая может найти решение в экспериментальных исследованиях. В последнее десятилетие отмечается направление исследований, связанное с регуляцией клеточного метаболизма посредством пуринергической сигнализации с целью сбалансирования иммунного гомеостаза организма. Вероятно, данное направление может быть адекватным при разработке нового подхода, сочетание которого с традиционным лечением окажется эффективным методом терапии системного воспаления.

Ключевые слова: системное воспаление, кишечник, микроорганизмы, клетки крови, пуринергические медиаторы.

Синдром системного воспалительного ответа может быть вызван инфекцией, травмой, ожогами, кровоизлияниями, переливанием эритроцитов и является патологической составляющей многих заболеваний, включая сердечную и почечную недостаточность, воспаление кишечника, ожирение и диабет [1–5]. Синдром системного воспалительного ответа характеризуется гиперцитокинемиями и повреждением различных клеток, что может привести к дисфункции органов и сепсису, который является опасным клиническим синдромом, а в тяжелых случаях приводит к летальному исходу [6]. Кишечник является основным генератором провоспалительных медиаторов, при воспалении которого отмечается повышение уровня интерлейкинов (например, IL-1, IL-6, IL-8) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), источниками которых являются макрофаги [7]. Противовоспалительный цитокин IL-10 секретируется в основном моноцитами/макрофагами и важен для иммунного гомеостаза слизистой в желудочно-кишечном тракте у мышей и человека, где он ограничивает чрезмерное воспаление вследствие подавления

экспрессии провоспалительных генов, а также ограничивает секрецию некоторых цитокинов, таких как TNF- α и IL-12. Отсутствие противовоспалительной реакции и последующее увеличение уровня провоспалительных цитокинов приводит к гипертрофическому состоянию [8]. Установлено, что индуцированное кишечное воспаление приводит к образованию активированной брыжеечной лимфы, содержащей провоспалительные медиаторы, которые поступают в системный кровоток через брыжеечные лимфатические сосуды. После попадания в системный кровоток эти медиаторы вызывают дальнейшую активацию воспалительных клеток и клеток сосудов, что в итоге приводит к повреждению органов [9]. Поэтому кишечник является ключевой мишенью для терапии, направленной на ограничение синдрома системного воспалительного ответа [10].

Наиболее распространенным патогеном грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *S. typhimurium*, *S. flexneri*, *C. trachomatis*, *V. cholerae* и др.) является липополисахарид. Механизм инициации воспаления при инфекции кишечника включает активацию макрофагов

© В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот и др., 2017

и нейтрофилов слизистой с липополисахаридами через Toll-подобный рецептор (TLR4) с высвобождением молекул АТФ, которые ауто- и паракринно активируют пуринергические P2Y- и P2X-рецепторы (P2Y-R, P2X-R) и стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов [11]. Проникновение липополисахаридов и цитокинов в систему циркуляции приводит к эндотоксемии и активации клеток крови и эндотелия, которые также высвобождают АТФ, что усиливает воспаление. Внеклеточный АТФ метаболизирует в аденозин двухступенчато с участием эктонуклеозид-трифосфат дифосфогидролазы (CD39, апираза) и экто-5'-нуклеотидазы (CD73). Данные ферменты необходимы для ослабления воспаления, к тому же аденозин, действуя на A2a-рецепторы нейтрофилов, активирует противовоспалительные эффекты, а активация A2b-рецепторов обеспечивает метаболическую адаптацию кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца [11, 12]. Тем не менее, при острых патологических состояниях внеклеточный уровень АТФ может увеличиваться из-за активного высвобождения или пассивной утечки данного нуклеотида из поврежденных клеток [11–13].

Введение животным или человеку липополисахаридов приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа и последующему проявлению септических эффектов, включая лихорадку, гипотермию, тахикардию, сердечно-сосудистую недостаточность и дисфункцию органов [14]. Обработка моноцитов линии THP-1 липополисахаридом индуцирует быстрое высвобождение АТФ из клеток путем везикулярного экзоцитоза. Блокирование экзоцитоза или ингибирование P2Y11-R антагонистом NF157 подавляет активацию клеток THP-1 и ингибирует продукцию IL-6, что указывает на важную роль аутокринной активации P2Y11-R высвобожденным АТФ. Введение липополисахарида мышам приводило к повышению уровней сывороточного IL-1 β , IL-6, IL-12 и TNF- α . Предварительное введение мышам NF157 подавляло как повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке, так и активацию перитонеальных и селезеночных макрофагов. Более того, введение NF157 через 30 мин после липополисахарида также подавляло повышение уровня цитокинов в сыворотке крови [15]. Авторы данной работы предположили, что антагонисты P2Y11-R могут ис-

пользоваться как лекарственное средство для ограничения чрезмерного развития синдрома системного воспалительного ответа. При исследовании влияния АТФ на повреждение тканей и смертность в мышинной липополисахарид-индуцированной модели воспаления установлено, что действие АТФ не ограничивается активацией инфламмасом, так как снижение уровня внеклеточного АТФ при введении апиразы не только предотвращает накопление IL-1 β , но также выработку инфламмасом-независимых цитокинов, таких как TNF- α и IL-10. Кроме того, истощение внеклеточного АТФ предотвращало клеточный распад, нарушение кишечного барьера и даже летальный исход. Антагонист P2-рецепторов сурамин оказывал такой же положительный эффект, как и лечение апиразой, несмотря на блокирование широкого спектра АТФ-рецепторов. Было высказано предположение о том, что истощение внеклеточного АТФ может быть способом для ослабления воспалительных повреждений при синдроме системного воспалительного ответа [13].

Кроме того, при инфекции кишечника активация макрофагов слизистой липополисахаридами в направлении ЛПС \rightarrow TLR4 \rightarrow АТР \rightarrow P2X7 играют важную роль в устранении внутриклеточных патогенов. Так, активация P2X7 агонистами индуцирует очистку *Toxoplasma gondii* из инфицированных макрофагов и *Chlamydia* из эпителиальных клеток [11]. В то же время длительная инфекция *Shigella flexneri* зараженных эпителиальных клеток сопровождается продукцией липидного медиатора (PtdIns5P), который ингибирует высвобождение АТФ и, таким образом, блокирует активацию защитного механизма иммунной системы хозяина. *Streptococcus agalactiae*, бактерия, которая находится в кишечнике или слизистой оболочке влагалища, иногда становится патогенной, вызывая неонатальную пневмонию вследствие высвобождения эктонуклеозидтрифосфат дифосфогидролазы, которая расщепляет АТФ и, таким образом, ингибирует АТФ-опосредованный защитный механизм. Было сделано предположение о том, что при заболеваниях, осложненных инфекцией потенциально патогенных бактерий, лекарственные средства могут включать агонисты P2-рецепторов или ингибиторы эктонуклеотидаз. При этом необходимо учитывать, что данные пуринергические средства могут оказывать провоспа-

лительные эффекты при действии на некоторые клетки хозяина [11].

Воспалительное заболевание кишечника, ожирение и диабет характеризуются снижением количества клеток *Faecalibacterium prausnitzii*, являющихся одним из основных бутират-продуцирующих бактерий кишечника. Бутират является источником энергии для клеток эпителия, поэтому снижение его уровня приводит к уменьшению продукции соединительных белков эпителия. В данном случае повышается проницаемость кишечника и увеличивается транслокация бактерий и липополисахаридов, стимулируются TLR4 макрофагов, высвобождается АДФ с активацией P2X7-R и секрецией провоспалительных цитокинов, что в итоге усиливает кишечное воспаление [3, 11]. P2X7-R представляет собой неселективный катионный канал, присутствующий в эпителиальных и иммунных клетках и участвующий в воспалительной реакции [16]. Активация P2X7-R вызывает апоптоз и аутофагию в эпителиальных клетках человека [17], а повышенная активность P2X7-R в воспаленной слизистой оболочке при воспалительном заболевании кишечника подчеркивает участие пуринергической сигнализации в патогенезе кишечного воспаления [18]. Внутривентриальное введение крысам антагонистов P2X7-R (A740003 или бриллиантового голубого G (BBG) перед индукцией колита тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS) значительно ослабляло диарею и кровотечение с уменьшением миелопероксидазной активности крови, а также плотности Т-клеток и макрофагов в слизистой оболочке кишечника. Терапия BBG ингибировала экспрессию P2X7-R и снижала уровни TNF- α и IL-1 в клетках толстого кишечника, в то время как уровни противовоспалительных цитокинов TGF- β и IL-10 не изменялись. Введение указанных антагонистов в толстый кишечник незначительно изменяло исследуемые показатели. Было высказано предположение о том, что предотвращение экспериментального колита определяется системным противовоспалительным действием антагонистов P2X7-R, а данный рецептор может представлять собой новую терапевтическую мишень при лечении воспалительного заболевания кишечника [16].

Известно, что тромбоциты играют центральную роль в гемостазе и тромбозе. Кроме того, выявляется их роль в иммунных реак-

циях и системном воспалении. Роль тромбоцитов в развитии синдрома системного воспалительного ответа изучена недостаточно, хотя образование агрегатов тромбоцит-лейкоцит играет важную роль в воспалении, поскольку тромбоциты усиливают продукцию провоспалительных цитокинов лейкоцитами [19]. P2Y₁₂-R играет центральную роль в усилении активности тромбоцитов при связывании АДФ и различных агонистов с данными рецепторами. Последующее увеличение уровня Ca₂₊ и активация сигнального пути приводит к высвобождению содержимого α -гранул – медиаторов тромбообразования и воспаления. Ингибиторы P2Y₁₂-R (клопидогрель, прасугрель, тикагрелор) замедляют выделение провоспалительных медиаторов из α -гранул. Провоспалительный медиатор Р-селектин из α -гранул опосредует образование агрегатов тромбоцит-лейкоцит, формирование которых ингибируется антагонистами P2Y₁₂-R. Считается, что это ингибирование является одним из основных механизмов, с помощью которых антагонисты P2Y₁₂-R влияют на воспаление [19]. При остром коронарном синдроме образуются агрегаты тромбоцит-моноцит и усиливается провоспалительная функция моноцитов с высвобождением цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-8. Провоспалительные цитокины индуцируют продукцию С-реактивного белка (СРБ) печенью, что приводит к повышению его уровня в крови. У пациентов с острым коронарным синдромом при воздействии клопидогреля снижаются уровни растворимого Р-селектина, CD40L и основных маркеров системного воспаления, TNF- α и СРБ. При стабильной ишемической болезни сердца (без значительного некроза миокарда) высокий уровень реактивности P2Y₁₂-R коррелирует с повышением уровней растворимого CD40L (sCD40L), СРБ и лейкоцитов. После лечения клопидогрелем уровни СРБ и sCD40L при данном заболевании снижаются. Лечение клопидогрелем перед чрезкожным коронарным вмешательством уменьшает экспрессию Р-селектина и CD40L тромбоцитов, а также приводит к снижению уровней IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-13, TNF- α и СРБ после чрезкожного коронарного вмешательства [19].

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника отмечается тромбоцитоз, лейкоцитоз и повышенная экспрессия CD62P и CD40L на поверхности тромбоцитов

с увеличением циркулирующих агрегатов тромбоцит-лейкоцит. Активация и агрегация тромбоцитов происходит в брыжеечной микроциркуляции. Активированные тромбоциты обеспечивают взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками посредством контактов CD62P с PSGL-1 лейкоцитов и CD40L с CD40 лейкоцитов. При взаимодействии активированных тромбоцитов с нейтрофилами усиливается продукция активных форм кислорода последними и их инфильтрация в брыжеечной микроциркуляции с последующим повреждением кишечной ткани [20, 21]. Нейтрофилы способствуют миграции тромбоцитов на апикальную сторону эпителия в просвете кишечника, где они высвобождают молекулы АТФ, которые под действием эктонуклеотидаз эпителиоцитов гидролизуются в аденозин. Последний запускает секрецию хлорида и движение внеклеточной воды в просвет кишечника, приводя к диарее. В экспериментальной модели воспалительного заболевания кишечника на крысах показано, что терапия ингибитором P2Y₁₂-R клопидогрелем блокирует активацию тромбоцитов и устраняет симптомы воспалительного заболевания кишечника [20].

Было проведено исследование влияния ингибиторов P2Y₁₂-R (тикагрелор и клопидогрель) на провоспалительный и протромботический эффекты у здоровых добровольцев, которым внутривенно вводили эндотоксин липополисахарид. Показано, что уровень плазменных цитокинов, включая IL-6, TNF- α , и СРБ, значительно повышается после введения липополисахаридов. Введение ингибиторов P2Y₁₂-R вызывало снижение уровня указанных провоспалительных цитокинов. Тикагрелор значительно увеличивал уровень противовоспалительного цитокина IL-10. Тикагрелор и клопидогрель значительно уменьшали образование агрегатов тромбоцит-моноцит. Подобный, но незначительный эффект отмечался относительно агрегатов тромбоцит-нейтрофил [22]. Тромбообразование характеризуется формированием состояния стабильного фибринового сгустка. После введения липополисахарида плотность фибринового сгустка в образцах увеличивалась. Тикагрелор значительно ингибировал формирование сгустка, тогда как клопидогрель имел менее мощный эффект. Данное эффективное подавление

системного воспаления и его протромботического эффекта в экспериментальной модели человека указывает на потенциальную возможность разработки новой стратегии лечения сепсиса, который характеризуется высокой смертностью [22]. В модели ЛПС-индуцированного воспаления у мышей и крыс клопидогрель обладает положительными эффектами, включая снижение уровней IL-6 и TNF- α , а также ослаблением повреждения печени и легких [19]. Авторы работ [19, 20] акцентируют внимание на том, что механизм действия ингибиторов P2Y₁₂-R тромбоцитов на воспаление связан с P2Y₁₂-R-опосредованным ослаблением взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов и уменьшением выделения провоспалительных цитокинов из α -гранул тромбоцитов с последующим спадом провоспалительной функции лейкоцитов. Поэтому указанные антитромботические средства могут быть использованы при разработке специальных терапевтических протоколов для профилактики и лечения синдрома системного воспалительного ответа.

У пациентов с тяжелой травмой или пациентов, перенесших операцию на сердце, при массивной трансфузии эритроцитов, хранившихся в гипотермических условиях при 4 °C (ГТХ-эритроциты), отмечаются негативные последствия и летальный исход, связанные с развитием посттрансфузионного синдрома системного воспалительного ответа [23]. При геморрагическом шоке после массивной трансфузии ГТХ-эритроцитов выявляется более высокий уровень IL-6, IL-8 и IL-10 в сыворотке крови по сравнению с пациентами, которым переливали меньшие объемы ГТХ-эритроцитов. Концентрации интерлейкинов также значительно выше у пациентов с неблагоприятным исходом, поэтому очевидна роль патологической составляющей, связанной с повышением уровня данных цитокинов после массивной трансфузии ГТХ-эритроцитов в развитии органной дисфункции и летальном исходе [2]. Было высказано предположение о том, что освобождение ионов железа при разрушении поврежденных ГТХ-эритроцитов в макрофагах селезенки и печени инициирует провоспалительный ответ через влияние активных форм кислорода на активацию инфламмосом. Кроме того, выход избытка ионов железа из макрофагов приводит к повышению уровня циркулирующего несвязанного железа, что спо-

способствует развитию «феррофильных» грам-отрицательных бактерий, и это является недооцененным фактором неблагоприятных последствий переливания ГТХ-эритроцитов [24]. Показано, что хелатор ионов железа дефероксамин ингибируют цитокинный ответ, индуцированный переливанием ГТХ-эритроцитов в мышинной модели. Вместе с тем, данному агенту свойственны антиоксидантные эффекты и он, возможно, ингибирует действие активных форм кислорода, образовавшихся после разрушения ГТХ-эритроцитов [25]. Поэтому для расшифровки всех сопутствующих механизмов действия дефероксамина как возможного лекарственного средства для коррекции негативных последствий переливания эритроцитов после замораживания и ГТХ необходимы основательные экспериментальные исследования. Показано, что P2X-рецепторы экспрессируются в макрофагах костного мозга и селезенки. Кроме того, с развитием лейкемии экспрессия P2X7-R увеличивается как в макрофагах костного мозга, так и в селезенке [26]. Однако в научной литературе пока нет никаких данных относительно участия внеклеточного АТФ и P2X-R макрофагов селезенки в механизме внесосудистого гемолиза поврежденных эритроцитов.

Представленные данные литературы свидетельствуют о том, что развитие системного воспаления при различных заболеваниях имеет общие характерные патофизиологические признаки. Данные признаки включают активацию воспалительных клеток, клеток эпителия и эндотелия; активацию продукции провоспалительных цитокинов данными клетками; нарушение барьерной функции кишечника; эндотоксимию, что в конечном итоге может привести к полиорганной недостаточности. Механизм активации синтеза и секреции цитокинов включает высвобождение активированными клетками молекул АТФ, которые аутокринно/паракринно стимулируют пуриnergические рецепторы (P2Y, P2X) с последующим усилением секреции провоспалительных цитокинов. Развязка

воспалительного процесса обеспечивается эктонуклеотидазами, которые гидролизуют АТФ до аденозина. Последний связывается с А2-рецепторами и вызывает противовоспалительный эффект. При осложненных патологических состояниях ослабление противовоспалительной реакции приводит к гиперовоспалительному состоянию. Системное воспаление предполагает лечение ингибиторами пуриnergических рецепторов P2Y и P2X и АТФ/АМФ-эктонуклеотидазами. Необходимо отметить, что кишечник является основным звеном формирования воспаления, которое может включаться при самых различных заболеваниях, поэтому данный орган может быть мишенью для терапии, направленной на ограничение системного воспаления. В последние годы накапливаются данные об участии тромбоцитов в развитии воспаления посредством образования агрегатов тромбоцит-лейкоцит с последующим усилением продукции лейкоцитами провоспалительных цитокинов. Ингибирование тромбоцитарного звена генерации провоспалительных медиаторов при использовании антитромботических средств может оказаться важным подходом к коррекции воспаления. Массивная трансфузия эритроцитов после замораживания или гипотермического хранения может также привести к развитию системного воспаления вследствие разрушения поврежденных эритроцитов в макрофагах селезенки и печени, повышения уровня ионов железа и стимуляции продукции цитокинов, характерных для воспалительного состояния кишечника или системного воспаления. Потенциальная возможность изыскания новой стратегии лечения системного воспаления заключается в разработке терапевтических протоколов и лекарственных средств, которые могут включать ингибиторы пуриnergических рецепторов или ферменты, гидролизующие АТФ. Данные пуриnergические средства позволят осуществлять терапевтическую коррекцию системного воспаления и предупреждать развитие полиорганной недостаточности и септического шока.

Список литературы

1. *Angeli P. Tonon M., Pilutti C. et al. Sepsis-induced acute kidney injury in patients with cirrhosis // Hepatol Int. 2016. Vol. 10, № 1. P. 115–123. doi: 10.1007/s12072-015-9641-1*
2. *Bogner V., Keil L., Kanz K.G. et al. Very early posttraumatic serum alterations are significantly associated to initial massive RBC substitution, injury severity, multiple organ failure and adverse clinical outcome in multiple injured patients // Eur. J. Med. Res. 2009. Vol. 14, № 7. P. 284–291.*

3. *DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E.* Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models // *Inflamm. Bowel Dis.* 2016. Vol. 22, № 5. P. 1137–1150. doi: 10.1097/MIB.0000000000000750
4. *Schwacha M.G.* Gammadelta T-cells: potential regulators of the post-burn inflammatory response // *Burns.* 2009. Vol. 35, № 3. P. 318–326. doi:10.1016/j.burns
5. *Ungureanu-Longrois D., Balligand J.L., Kelly R.A., Smith T.W.* Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995. Vol. 27, № 1. P. 155–167.
6. *Angus D.C., van der Poll T.* Severe sepsis and septic shock // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, № 9. P. 840–851. doi:10.1056/NEJMra1208623
7. *Mahida Y.R.* The key role of macrophages in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2000. Vol. 6, № 1. P. 21–33.
8. *Moran C., Walters T., Guo C. et al.* IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Diseases.* 2013. Vol. 19, № 1. P. 115–123.
9. *Damle S.S., Moore E.E., Nydam T.L. et al.* Postshock mesenteric lymph induces endothelial NF-kappaB activation // *J. Surg. Res.* 2007. Vol. 143. P. 136–140.
10. *Costantini T.W., Peterson C.Y., Kroll L. et al.* Burns, inflammation, and intestinal injury: protective effects of an anti-inflammatory resuscitation strategy // *J. Trauma.* 2009. Vol. 67, № 6. P. 1162–1168. doi:10.1097/TA.0b013e3181ba3577
11. *Kurashima Y., Kiyono H., Kunisawa J.* Pathophysiological role of extracellular purinergic mediators in the control of intestinal inflammation // *Mediators Inflamm.* – 2015. Published online 2015: 427125. doi: 10.1155/2015/427125
12. *Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C.* Purinergic signaling during inflammation // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 2322–2333.
13. *Cauwels A., Rogge E., Vandendriessche B. et al.* Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality // *Cell Death Dis.* 2014. Vol.5: e1102. doi: 10.1038/cddis.2014.70
14. *Taveira da Silva A.M., Kaulbach H.C., Chuidian F.S. et al.* Brief report: shock and multiple-organ dysfunction after self-administration of Salmonella endotoxin // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 1457–1460.
15. *Sakaki H., Tsukimoto M., Harada H. et al.* Autocrine regulation of macrophage activation via exocytosis of ATP and activation of P2Y11 receptor // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 4: e59778. doi: 10.1371/journal.pone.0059778
16. *Marques C.C., Castelo-Branco M.T., Pacheco R.G. et al.* Prophylactic systemic P2X7 receptor blockade prevents experimental colitis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1842, № 1. P. 65–78. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.012.
17. *Souza C.O., Santoro G.F., Figliuolo V.R. et al.* Extracellular ATP induces cell death in human intestinal epithelial cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1820, № 12. P. 1867–1878. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.08.013
18. *Neves A.R., Castelo-Branco M.T., Figliuolo V.R. et al.* Overexpression of ATP-activated P2X7 receptors in the intestinal mucosa is implicated in the pathogenesis of Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2014. Vol. 20, № 3. P. 444–457. doi: 10.1097/01.MIB.0000441201.10454.06
19. *Thomas M.R., Storey R.F.* Effect of P2Y12 inhibitors on inflammation and immunity // *Thromb Haemost.* 2015. Vol. 114, № 3. P. 490–497. doi: 10.1160/TH14-12-1068
20. *Schrottmaier W.C., Kral J.B., Badrnya S.* Aspirin and P2Y12 inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes // *Thromb Haemost.* 2015. Vol. 114, № 3. P. 478–489. doi: 10.1160/TH14-11-0943
21. *Vowinkel T., Anthoni C., Wood R.C. et al.* CD40-CD40 ligand mediates the recruitment of leukocytes and platelets in the inflamed murine colon // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132, № 3. P. 955–965.
22. *Thomas M.R., Outteridge S.N., Ajjan R.A. et al.* Platelet P2Y12 inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35, № 12. P. 2562–2570. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306528
23. *Valeri C.R., Ragno G.* An approach to prevent the severe adverse events associated with transfusion of FDA-approved blood products // *Transfus Apher Sci.* – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 223–233. doi: 10.1016/j.transci.2009.08.001

24. *Spitalnik S.L.* Stored red blood cell transfusions: iron, inflammation, immunity, and infection // *Transfusion*. 2014. Vol. 54, № 10. P. 2365–2371. doi: 10.1111/trf.12848

25. *Hod E.A., Zhang N., Sokol S.A. et al.* Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 21. P. 4284–4292. doi: 10.1182/blood-2009-10-245001

26. *Chen S., Feng W., Yang X. et al.* Functional expression of P2X family receptors in macrophages is affected by microenvironment in mouse T cell acute lymphoblastic leukemia // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. Vol. 446, № 4. P. 1002–1009. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.03.048

V.V. Ramazanov, Ye.L. Volovelskaya, E.Ye. Nipot, S.S. Yershov, N.A. Yershova, O.A. Shapkina, S.V. Rudenko, A.Ye. Ananina, V.A. Bondarenko

ФОРМУВАННЯ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПУРИНЕРГІЧНИХ ІНГІБІТОРІВ

Системне запалення організму може бути інфекційного або неінфекційного походження, а також може формуватися при трансфузії еритроцитів. Розробка ефективного терапевтичного підходу щодо контролю запалення з метою попередження розвитку поліорганної недостатності та септичного шоку є основним завданням, що може знайти своє вирішення в експериментальних дослідженнях. В останнє десятиліття відзначається напрям досліджень, пов'язаний з регуляцією клітинного метаболізму за допомогою пуринергічної сигналізації з метою збалансування імунного гомеостазу організму. Ймовірно, що цей напрямок може бути адекватним в разі розробки нового підходу, поєднання якого з традиційним лікуванням виявиться ефективним методом терапії системного запалення.

Ключові слова: системне запалення, кишечник, мікроорганізми, клітини крові, пуринергічні медіатори.

V.V. Ramazanov, Ye.L. Volovelskaya, E.Ye. Nipot, S.S. Yershov, N.A. Yershova, O.A. Shapkina, S.V. Rudenko, A.Ye. Ananina, V.A. Bondarenko

FORMATION OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF PURINERGIC INHIBITORS

Systemic inflammation of the body may be infectious or non-infectious origin, and can occur with transfusion of red blood cells. Developing an effective therapeutic approach to control inflammation to prevent development of multiple organ failure and septic shock is a major task that can be resolved in experimental studies. In the last decade there has been a line of research associated with regulation of cellular metabolism, via purinergic signaling with the aim of balancing immune homeostasis. Likely, this direction will be adequate for the purpose of developing a new approach, which combined with traditional treatment could be an effective method of treatment of systemic inflammation.

Keywords: systemic inflammation, intestines, microorganisms, blood cells, purinergic mediators.

Поступила 17.05.17

УДК 612.465.084.1:616-002.1

*М.В. Репін, Л.М. Марченко, Т.П. Говоруха, А.М. Васькович, В.І. Строна,
І.І. Кондаков, О.Ф. Брусенцов*

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

ВПЛИВ ПОПЕРЕДНЬОГО ВВЕДЕННЯ КРІОЕКСТРАКТІВ ПЛАЦЕНТИ РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Введення аlogenного кріоекстракту плаценти до початку моделювання токсичної гострої ниркової недостатності покращувало функціональні показники нирок щурів і мінімізувало запалення інтерстицію до двох тижнів після введення гліцеролу на відміну від ксеногенних кріоекстрактів плаценти (людини та кроля).

Ключові слова: гліцеровола модель, гостра ниркова недостатність, кріоекстракт плаценти, ультраструктура.

Із-за значної складності лікування ниркової недостатності провідним напрямом залишається профілактичний, що включає розробку доступних методів відновної корекції функції нирок.

Більшість дослідників вважають, що основною ланкою в патогенезі гострої ниркової недостатності (ГНН) є порушення ниркового кровообігу і гемодинаміки при дії речовин, що викликають стан токсичного, опікового або больового шоку і супроводжуються змінами тканинного метаболізму. Для ГНН характерним є ураження всього комплексу діяльності нирок, зокрема тубулярно-інтерстиціального апарату [1, 2].

Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що введення кріоекстракту аlogenної плаценти на ранніх термінах ГНН приводило до нормалізації структурно-функціонального стану нирок, «омолодження» крові і затримувало розвиток хронічної ниркової недостатності (ХНН) до 8-го тижня спостереження [3, 4].

Процеси, що виникають в організмі після введення біологічно активних речовин плацентарної тканини при модельованій патології, носять адаптаційно-приспосувальний характер і спрямовані на підвищення неспецифічної резистентності до дії ушкоджуючих факторів.

Важливим моментом є оцінка нефропротекторних і репаративних властивостей кріо-

екстракту плаценти як чинника попередження й мінімізації наслідків ниркової патології.

Метою роботи було порівняльне дослідження впливу попереднього введення кріоекстрактів плаценти різного походження (щура, людини та кроля) на морфофункціональний стан нирок щурів при моделюванні гострої ниркової недостатності.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження служили 65 білих безпородних щурів масою 200–300 г, віком 4 місяці. Тваринам вводили кріоекстракти плацентарної тканини різного походження по 0,5 мл тричі на тиждень. Кріоконсервовані екстракти плаценти виготовляли за медичними рекомендаціями [5]. Через тиждень після введення кріоекстрактів розпочинали моделювання ГНН.

Для моделювання ГНН щурів витримували 24 години без їжі, після чого однократно внутрішньом'язово вводили 50%-вий водний розчин гліцеролу в дозі 10 мл на 1 кг маси тіла. Тварини були розподілені на чотири групи: 1-ша – щури з моделлю ГНН; 2-га – щури з моделлю ГНН, яким попередньо вводили кріоекстракт плаценти щура (КПЩ); 3-тя – щури з моделлю ГНН, яким попередньо вводили кріоекстракт плаценти людини (КПЛ); 4-та – щури з моделлю ГНН, яким попередньо вводили кріоекстракт плаценти кроля (КПК). Щурів виводили з експерименту на 1-й, 2-й та 3-й тижні після введення гліцеролу. Тварин усіх груп поміщали в об-

© М.В. Репін, Л.М. Марченко, Т.П. Говоруха та ін., 2017

мінні камери і збирали сечу в умовах спонтанного діурезу протягом доби до забою, в пробах сечі і крові визначали рівень креатиніну, розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Для електронно-мікроскопічних досліджень фрагменти нирок фіксували глутаровим альдегідом і тетроксидом осмію та поміщали в епон-аралдит. Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім і лужним фуксином. Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю. Ультраструктуру клітин досліджували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К (АТ «Selmi», Україна) при прискорувальній напрузі 75 кВ, забезпеченого системою знімання і аналізу зображення САІ-01А (АТ «Selmi») з використанням високо-чутливої CCD камери DX-2 і пакета програм обробки зображення фірми «КАРРА», Німеччина.

Всі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) і

«Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Результати. При дослідженні напівтонких зрізів нирок щурів через один тиждень після введення гліцеролу та з попереднім введенням кріоекстрактів плаценти в усіх піддослідних тварин структурні зміни були подібними і відповідали шоківій стадії розвитку ГНН (рис. 1). В структурі коркової речовини спостерігалися явища осередкової ішемії, що супроводжувалися лімфостазом і набряком інтерстицію.

Епітелій проксимальних і дистальних канальців був у стані гіаліново-краплинної та гідропічної дистрофії. Нерівномірно розширені просвіти канальців містили клітинний детрит і циліндри, деякі канальці були заповнені міоглобіном. Зустрічалися вогнища некротичних змін епітелію канальців головних відділів нефронів. У корі нирки спостерігалося розширення міжканальцевих кровоносних і лімфатичних капілярів. В інтерстиції в перикапілярних зонах подекуди містилися клітини запалення. В структурі ниркових клу-

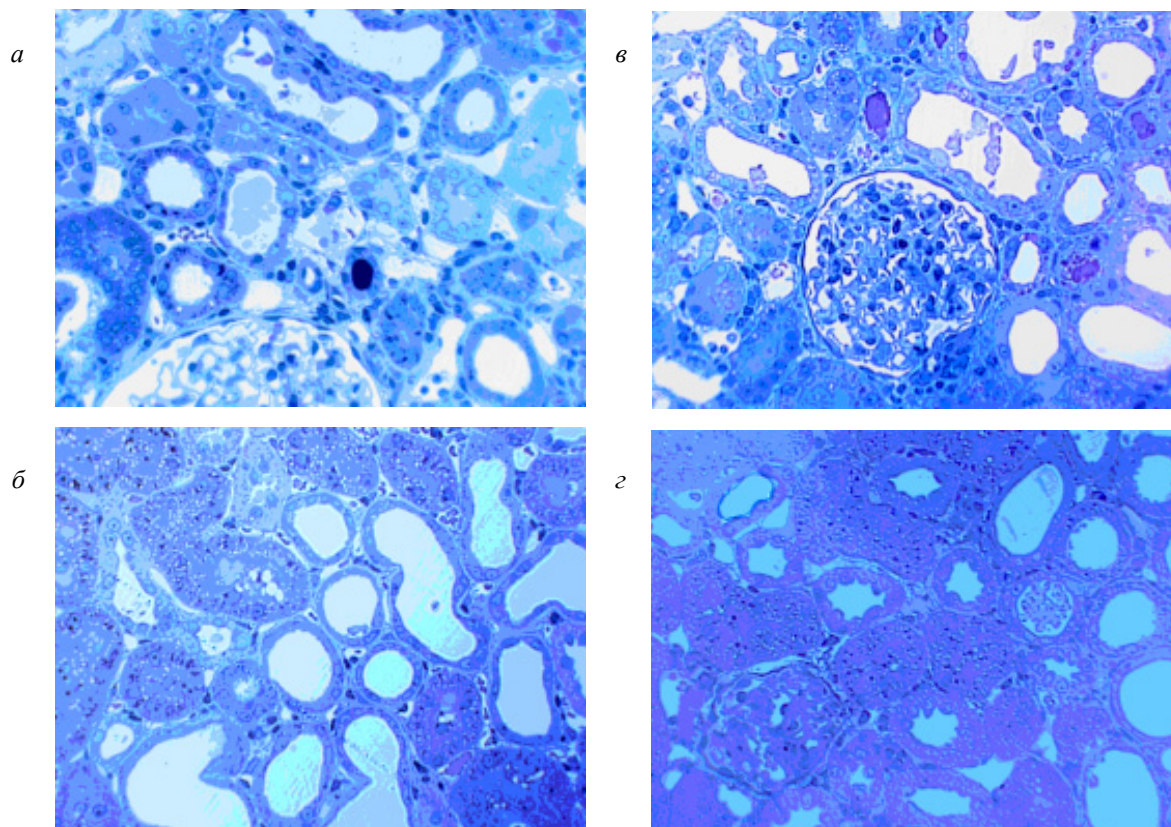


Рис. 1. Структурні зміни нефронів через 1 тиждень після введення гліцеролу: *а* – попереднє введення кріоекстракту плаценти щура; *б* – попереднє введення кріоекстракту плаценти людини; *в* – попереднє введення кріоекстракту плаценти кроля; *г* – модель гострої ниркової недостатності. Напівтонкі зрізи. Забарвлення метиленовим синім і лужним фуксином, $\times 400$

бочків спостерігалися мінімальні зміни, пов'язані зі збільшенням мезангіального матриксу. Дослідження через один тиждень моделювання ГНН показали, що у щурів усіх груп сформувалося гостре порушення видільної функції нирок, яке характеризувалося анурією і високими показниками креатиніну крові $[(53,0 \pm 14,3) \text{ мкмоль/л}]$, що в 1,8 раза перевищувало нормальні показники (в групі ГНН). В групі тварин з введенням КПЩ рівень креатиніну крові складав $(48,3 \pm 10,0) \text{ мкмоль/л}$, з введенням КПЛ – $(52,3 \pm 8,7) \text{ мкмоль/л}$, а з введенням КПК – $(75,0 \pm 13,0) \text{ мкмоль/л}$.

Через два тижні розвитку ГНН основним було порушення мікрогемодинаміки й лімфоциркуляції в тканині кори нирки. Крім того, спостерігалися осередкова дистрофія епітелію каналців головних відділів і деструкція базальних мембран дистальних каналців. В інтерстиції визначалися явища набряку й лейкоцитарної інфільтрації. Такі структурні зміни відповідали олігоануричній стадії ГНН.

При введенні КПЛ і КПК структурні перебудови тканини нирки не відрізнялися від таких при розвитку ГНН, лише у тварин з введенням КПЩ осередки запалення інтерстицію майже не визначалися (рис. 2, а).

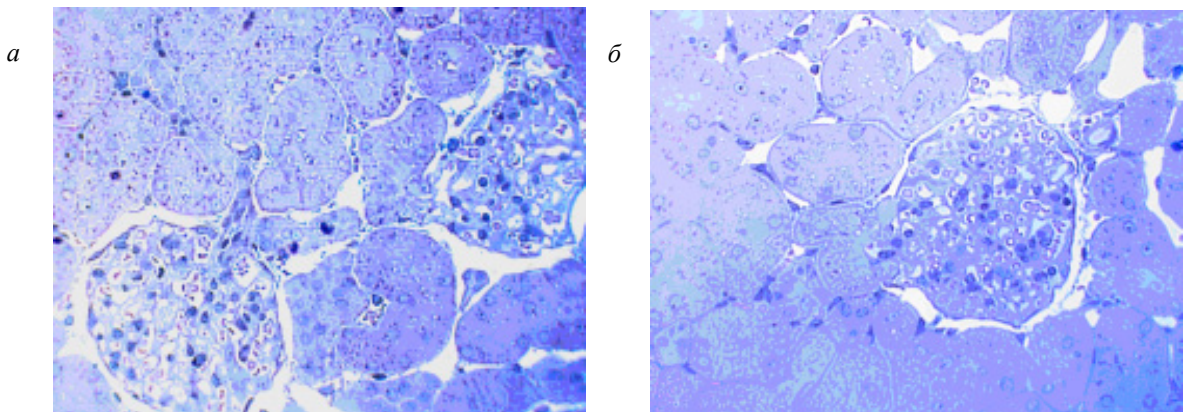


Рис. 2. Структура кори нирки щурів з попереднім введенням кріоекстракту плаценти щура (а) та кріоекстракту плаценти людини (б) через 2 тижні після введення гліцеролу. Напівтонкі зрізи. Забарвлення метиленовим синім і лужним фуксином, $\times 400$

У тварин з попереднім введенням КПЛ спостерігалася осередкове розширення просвітів каналців головних відділів нефронів. Для каналцевого епітелію була характерна гіаліново-краплинна дистрофія. В інтерстиції кори та мозкової речовини спостерігалися ознаки запалення різної інтенсивності у різних тварин цієї групи (рис. 2, б).

Аналіз функціональних показників нирок свідчив, що стан гострого порушення виділь-

ної функції зберігався. В групі ГНН, незважаючи на олігоурію, значне зниження ШКФ, гіперкреатинінемію (концентрація креатиніну перевищувала показник у інтактних тварин в середньому в 2 рази, $p < 0,05$), концентрація креатиніну в сечі складала $(2,7 \pm 0,9) \text{ ммоль/л}$, що двократно перевищувало норму. Вживаність експериментальних тварин була високою – близько 100 %. У групі з введенням КПЩ ШКФ була вище за норму і становила $(0,76 \pm 0,05) \text{ мл/хв}$, а рівень креатиніну крові знизився з $(48,3 \pm 10,0)$ до $(27,7 \pm 3,2) \text{ мкмоль/л}$ за рахунок збільшення концентраційної здатності каналцевого апарату нирок, на що вказують низький добовий діурез і висока концентрація креатиніну сечі. В групі з введенням КПЛ зросла ШКФ до $(0,06 \pm 0,001) \text{ мл/хв}$ і знизився рівень креатиніну крові до $(45,3 \pm 5,8) \text{ мкмоль/л}$ за рахунок збільшення його рівня в сечі. В групі з введенням КПК ШКФ становила $(0,07 \pm 0,002) \text{ мл/хв}$, рівень креатиніну крові зріс до $(104 \pm 12) \text{ мкмоль/л}$ за рахунок зменшення його рівня в сечі та низького добового діурезу.

Через три тижні після введення гліцеролу у тварин усіх груп спостерігалася відновлення діурезу. В структурі нирки зберігалися ознаки порушення мікроциркуляції, які виражалися

розширенням міжканалцевих кровоносних і лімфатичних судин (рис. 3, а).

В частині клубочків був відсутній ультрафільтрат в просвіті капсули Шумлянського, такі клубочки мали лапчасту форму. Канальцевий епітелій головних відділів нефронів перебував у стані регенерації, однак все ще зберігалися осередки з наявністю гіаліново-краплинної та гідропічної дистрофії епітеліоцитів (рис. 3, б).

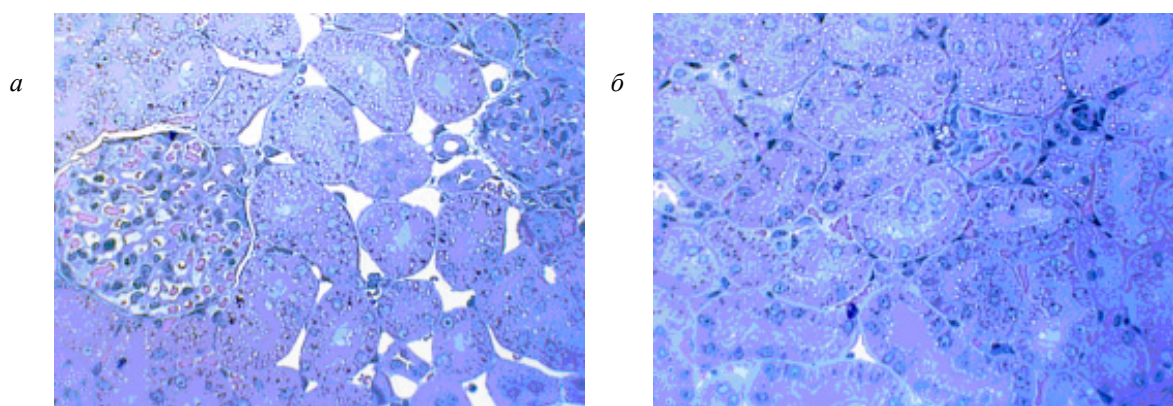


Рис. 3. Структура кори нирки щура через три тижні після введення гліцеролу: *а* – порушення мікроциркуляції (модель ГНН); *б* – попереднє введення КПЩ. Напівтонкі зрізи. Забарвлення метиленовим синім і лужним фуксином, х 400

В клубочках спостерігалось збільшення мезангіального матриксу. Інтерстиціальне запалення також мало місце у тварин усіх груп незалежно від виду введеного кріоекстракту.

Стан гострого порушення видільної функції нирок в групі ГНН залишався стабільним. Про це свідчили олігоурія, гіперкреатиніемія (концентрація креатиніну крові перевищувала показник у інтактних тварин і становила $(55,5 \pm 9,7)$ мкмоль/л), концентрація креатиніну в сечі складала $(2,3 \pm 0,2)$ ммоль/л, що перевищувало норму, але відзначалося значне збільшення ШКФ – з $(0,02 \pm 0,001)$ до $(0,46 \pm 0,02)$ мл/хв. В групі з введенням КПЩ рівень креатиніну крові та ШКФ вірогідно погіршились і становили $(66,0 \pm 8,8)$ та $(0,25 \pm 0,02)$ мл/хв відповідно. В групі з введенням КПЛ рівень креатиніну крові та ШКФ вірогідно поліпшились і становили $(56,7 \pm 4,5)$ та $(0,53 \pm 0,05)$ мл/хв за рахунок збільшення добового діурезу з $(0,75 \pm 0,01)$ до $(14,3 \pm 4,5)$ мл. В групі з введенням КПК на цей термін рівень креатиніну

крові та ШКФ вірогідно не змінювались і становили $(66,0 \pm 7,2)$ та $(0,07 \pm 0,01)$ мл/хв за рахунок зменшення добового діурезу з $(8,0 \pm 1,2)$ до $(6,0 \pm 1,0)$ мл та дуже низької концентраційної здатності каналцевого апарату.

Дослідження ультраструктури тканини нирки виявило найбільш суттєві зміни на 2-й та 3-й тиждень розвитку ГНН.

Через два тижні введення гліцеролу у тварин усіх груп спостерігалось розширення капілярів петель клубочків. Базальні мембрани в основному були тонкими, проте зустрічались ділянки їх потовщення і прояснення. У деяких петлях клубочків спостерігалось сегментарне відшаровування подоцитів від базальної мембрани. У мезангіальній ділянці відбувалося збільшення мезангіального матриксу, спостерігалась фокальна інтерпозиція відростків мезангіоцитів на периферію капілярних петель, що супроводжувалось порушенням цілісності ендотеліальних клітин (рис. 4, *а*). У тварин з введенням КПЛ

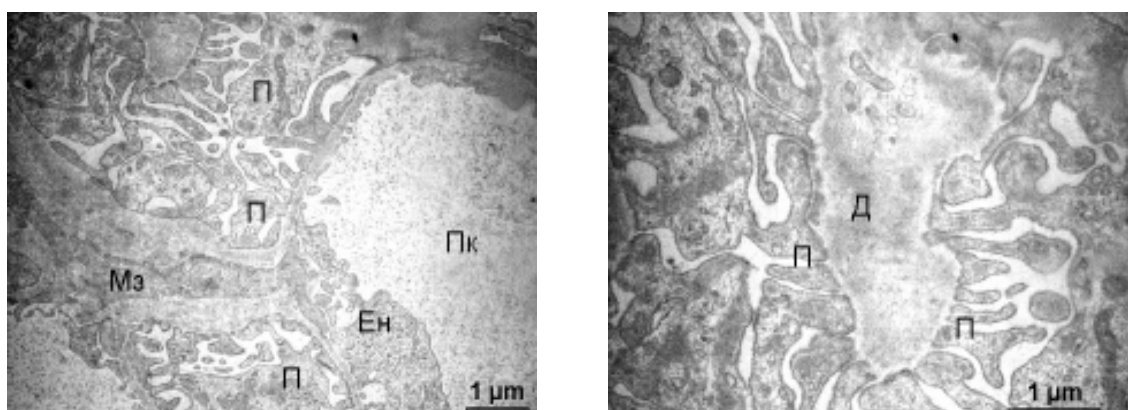


Рис. 4. Ультраструктура фрагментів ниркових клубочків після введення КПЛ (два тижні ГНН): *а* – інтерпозиція відростка мезангіоциту на периферію капілярних петель клубочка; *б* – відкладення депозитів імунних комплексів у базальній мембрані клубочкового капіляра кори нирки: П – відростки подоцитів; Ен – ендотелій; Д – депозити імунних комплексів; Мз – відросток мезангіоциту; Пк – просвіт капіляра

в коркових клубочках виявлено розширення гломерулярних базальних мембран з відкладенням депозитів імунних комплексів, що свідчить про розвиток гломерулонефриту (рис. 4, б). У ряді проксимальних канальців відмічалось розширення міжклітинних контактів, а також руйнування апікальної плазмолеми з виходом вмісту клітин у просвіт канальця.

У більшості епітеліоцитів проксимальних канальців спостерігалися ознаки набряку цитоплазми та її органодів, розширення цистерн ендоплазматичного ретикулу, гомогенізація матриксу і деструкція крист мітохондрій.

В епітеліоцитах дистальних канальців спостерігалася гіпертрофія мітохондрій з ущільненням матриксу (рис. 5). В біляканальцевих зонах виявлялися вогнища лейкоцитарної інфільтрації.

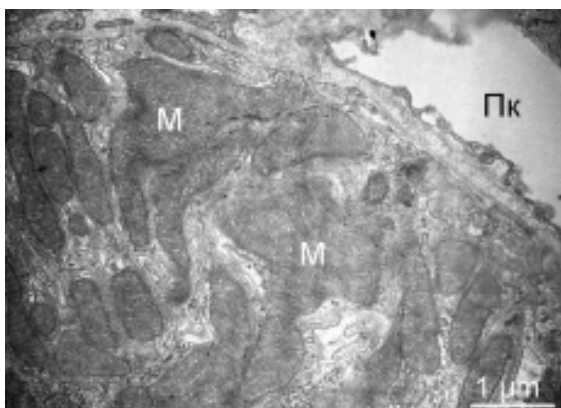


Рис. 5. Гіпертрофія мітохондрій дистального канальця кори нирки щура через 2 тижні після введення гліцеролу (введення КПЛ): Пк – просвіт капіляра; М – мітохондрії

Через три тижні після введення гліцеролу в корі нирки експериментальних тварин виявлялися патологічні зміни як клубочків, так і канальців нефронів, найменше виражені при введенні КПЩ.

Характерним було значне звуження просвіту капсули клубочків, яке могло супроводжуватися відсутністю в ньому ультрафільтрату. Мали місце ознаки деструкції деяких клубочків. Ряд клубочків характеризувався наявністю петель капілярів, що спалися, деструкцією і десквамацією ендотелію. Спостерігалася лімфоцитарна інфільтрація інтерстиція біляканальцевої локалізації при попередньому введенні КПЛ і КПК.

Клітини епітелію проксимальних і дистальних канальців мають ознаки гідропічної

і гіаліново-краплинної дистрофії. За даними електронно-мікроскопічного дослідження, гідропічна дистрофія характеризувалася появою в клітинах ниркових канальців вакуолей, наповнених цитоплазматичною рідиною і пластинчастим вмістом. Ядра зміщувалися до периферії, набували неправильної форми, іноді зморщувалися, ядерні пори були розширені. Спостерігався розпад ультраструктур клітин. Канальці ендоплазматичного ретикулу розширювалися з утворенням вакуолей і втратою рибосом. Мітохондрії мали гетерогенну ультраструктуру: велика частина їх мали просвітлений матрикс і зредуковані кристи (рис. 6), тоді як інші ха-

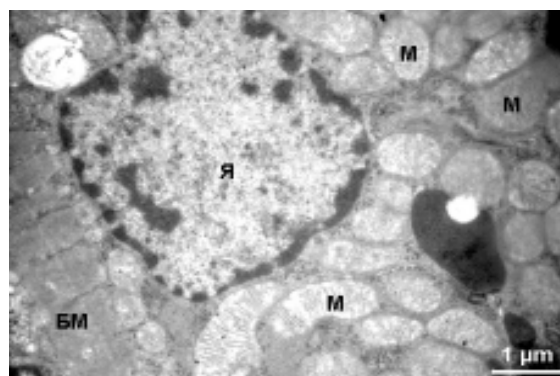


Рис. 6. Ультраструктурні зміни мітохондрій нефроцитів дистального відділу нефрону щура (ГНН, три тижні після введення гліцеролу):

Я – ядро; БМ – базальна мембрана;
М – мітохондрії

рактеризувалися щільним матриксом і стисненими кристами.

Мікроворсинки щіткової облямівки в проксимальному відділі нефрону коротшали і злипалися, а в дистальному відділі повністю редукувалися. В деяких канальцях базальні мембрани розпушувалися і товщали.

Ендотеліоцити клубочкових і міжканальцевих кровоносних капілярів демонстрували деякі ознаки реактивності: ускладнення люмінальної поверхні, розширення пор, локальний лізис фенестр, контактування з тромбоцитами. Спостерігалася також інтерпозиція відростків мезангіоцитів на периферію капілярних петель.

Подоцити характеризувалися зменшенням кількості цитоподій, відсутністю в деяких місцях щілистої діафрагми, що приводило до відшарування ендотелію від базальної мембрани. Наявність електронно прозорих ділянок в міжканальцевому інтерстиції свідчила

про його осередковий набряк (рис. 7), характерний для всіх груп тварин.

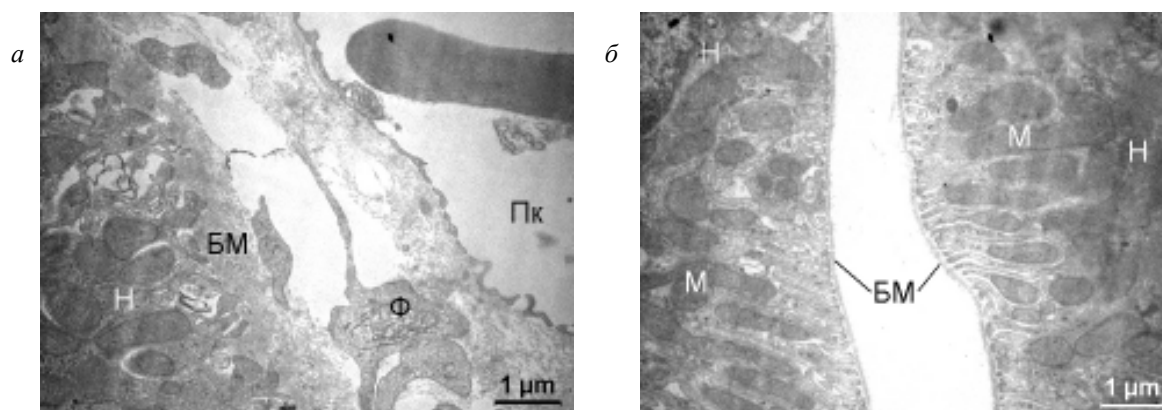


Рис. 7. Інтерстиціальний набряк в корі нирки через три тижні після введення гліцеролу (КПЩ):
 а – перикапілярний набряк інтерстицію розшарування БМ дистального канальця;
 б – набряк міжканальцевого інтерстицію.

Н – нефроцити дистального канальця; М – мітохондрії; БМ – базальна мембрана; Пк – просвіт капіляра; Ф – фіброцит

Для ГНН через три тижні після введення гліцеролу характерна гіаліново-краплинна дистрофія нефроцитів проксимальних канальців, в основі якої лежить недостатність вакуолярно-лізосомального апарату клітини, а також гідропічна дистрофія переважно дистальних канальців, обумовлена порушенням водно-електролітного і білкового обміну, які ведуть до зміни колоїдно-осмотичного тиску в клітині. Гідропічна дистрофія є результатом пошкодження гломерулярного фільтра, яке веде до гіперфільтрації й недостатності ферментних систем базального лабіринту нефроцитів, що забезпечують реабсорбцію води [6, 7].

Таким чином, електронно-мікроскопічним аналізом тканини нирок при моделюванні нефротоксичної ГНН (1–2 тижні) виявлено

пошкодження нефрону з розвитком осередкової гідропічної й гіаліново-краплинної дис-

трофії клітин епітелію і некрозу епітелію головних відділів незалежно від попереднього введення кріоекстрактів плаценти. Найменш виражені запальні процеси в інтерстиції відбувались при введенні КПЩ до початку моделювання ГНН.

Порівняльний аналіз показників функції нирок у експериментальних тварин усіх груп показав, що помітний нефропротекторний ефект спостерігався у тварин при введенні КПЩ до моделювання ГНН. При введенні КПЛ відбувалось вірогідне покращення ШКФ на третьому тижні ГНН за рахунок збільшення добового діурезу. Для КПК характерна відсутність нефропротекторного ефекту, оскільки показники рівня креатиніну сечі та ШКФ вказують на дуже низьку концентраційну здібність канальцевого апарату.

Список літератури

1. Романенко А.М., Непомнящий В.М. Морфологічна діагностика нефрологічних хвороб // Нефрологія / за ред. Л.А. Пирога. К.: Здоров'я, 2004. С. 38–97.
2. Шулушко Б.И. Нефрологія. СПб.: Ренкор, 2002. 779 с.
3. Топчій І.І., Кондаков І.І., Кірієнко О.М. Вплив кріоекстракту плаценти людини на структурно-функціональний стан нирок щурів при моделюванні гострої та хронічної ниркової недостатності // Український журнал нефрології та діалізу. 2014. № 3 (43). С. 62–67.
4. Юрченко Т.М., Говоруха Т.П., Марченко та ін. Ультроструктура і функціональні особливості нирок щурів при моделюванні токсичної гострої ниркової недостатності // Експерим. і клін. медицина. 2012. № 3 (56). С. 49–53.
5. Грищенко В.І., Прокопюк О.С., Кузьміна І.Ю. та ін. Заготівля, кріоконсервування плацентарної тканини і її клінічне застосування: Метод. рекомендації. Харків, 1996. 15 с.
6. Тареев Е.М. Клиническая нефрология. Москва: Медицина, 1993. Т. 1. 688 с.
7. Meyer T.W. Tubular injury in glomerular disease // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 774–787.

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

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ КРИОЭКСТРАКТОВ ПЛАЦЕНТЫ РАЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Введение аллогенного криоэкстракта плаценты до начала моделирования токсической острой почечной недостаточности улучшало функциональные показатели почек крыс и минимизировало воспаление интерстиция до двух недель после введения глицерола в отличие от ксеногенных криоэкстрактов плаценты (человека и кроля).

Ключевые слова: глицероловая модель, острая почечная недостаточность, криоэкстракт плаценты, ультраструктура.

N.V. Repin, L.N. Marchenko, T.P. Govorukha, A.M. Vaskovich, V.I. Strona, I.I. Kondakov, A.V. Brusentsov

EFFECT OF PRELIMINARY INTRODUCTION OF PLACENTAL CRYOEXTRACTS OF VARIOUS ORIGINS ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF RATS' KIDNEYS IN ACUTE RENAL FAILURE

Introduction of allogenic placental cryoextract prior to the beginning of modeling the toxic acute renal failure improved the functional indices of rats' kidneys and minimized an inflammation of interstitium to two weeks after glycerol administration in contrast to xenogenic placental cryoextracts (human and rabbit).

Keywords: glycerol model, acute renal failure, placental cryoextract, ultrastructure.

Поступила 07.04.17

УДК 611.817.1

*А.Ю. Степаненко**Харьковский национальный медицинский университет***ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ СТРУКТУРЫ ПОВЕРХНОСТНОЙ СОСУДИСТОЙ СЕТИ МОЗЖЕЧКА**

Исследованы закономерности изменчивости структуры поверхностной сосудистой сети мозжечка, ее зависимость от массы и формы мозжечка. Проведена морфометрия методом фрактального анализа с расчетом значений фрактального индекса. Установлено, что структура поверхностной сосудистой сети зависит от массы – с увеличением массы разветвленность сосудистой сети возрастает, что проявляется ростом значений фрактального индекса. Фрактальный индекс поверхностной сосудистой сети возрастает также при увеличении относительной длины и высоты и уменьшении относительной ширины мозжечка.

Ключевые слова: человек, мозжечок, сосуды, индивидуальная изменчивость.

Острые нарушения мозгового кровообращения представляют собой важную медицинскую и медико-социальную проблему. В Украине ежегодно диагностируют более 130 тыс. случаев острых нарушений мозгового кровообращения, смертность от которых составляет 30 % [1]. Среди ишемических инфарктов головного мозга 5,7 % приходится на инфаркты мозжечка, а среди всех случаев геморрагий головного мозга частота поражений мозжечка составляет от 4 до 10 % [2]. Мозжечок обеспечивает не только контроль равновесия и координацию движений, но и сложные когнитивные процессы в организме [3, 4].

Разработка методов диагностики риска развития и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения требует глубокого понимания закономерностей строения сосудистых сетей разных отделов ЦНС.

Многообразие вариантов строения поверхностной сосудистой сети может быть описано с помощью трех традиционных типов: магистрального, промежуточного и рассыпного. При магистральном типе строения поверхностной сосудистой сети магистральные сосуды представляют собой крупные дочерние ветви в небольшом количестве, которые, как правило, не образуют анастомозов между собой; между мелкими дочерними ветвями 3-го и меньших порядков имеется небольшое количество анастомозов. Сосудистая сеть в целом не густая, между

магистральными сосудами имеются заметные бессосудистые промежутки. При противоположном – рассыпном типе строения магистральные сосуды разветвляются на большое количество дочерних ветвей. Между ветвями всех порядков имеется большое количество анастомозов. В целом сосудистая сеть на поверхности мозжечка плотная, бессосудистые промежутки небольшие. При промежуточном типе строения поверхностной сосудистой сети на поверхности мозжечка магистральные сосуды не разветвленные, но между их дочерними ветвями имеется большое количество анастомозов, которые формируют достаточно густую сосудистую сеть, но встречаются и большие бессосудистые промежутки [5, 6].

Несмотря на достаточно четкие критерии, применяемые для характеристики поверхностного сосудистого русла, конкретный выбор варианта ветвления достаточно субъективен. Объективная же оценка базируется на количественных данных, полученных в результате морфометрии [7]. Мы предложили использовать фрактальный анализ для исследования структуры сосудистого русла поверхности мозжечка и фрактальный индекс в качестве морфометрического критерия разветвленности сосудистой сети [8]. Фрактальный индекс поверхностной сосудистой сети мозжечка – количественный морфометрический показатель, значения которого распределены по нормальному закону, что

© А.Ю. Степаненко, 2017

позволяет использовать критерии M (среднее значение) и σ (среднее квадратическое отклонение) для определения типа строения поверхностной сосудистой сети. Промежуточному типу соответствуют значения, лежащие в диапазоне $(M \pm \sigma)$, то есть от 1,421 до 1,619; магистральному – от (\min) до $(M - \sigma)$, то есть от 1,360 до 1,420; рассыпному – от $(M + \sigma)$ до (\max) , то есть от 1,620 до 1,816 [8].

Цель данного исследования – установить закономерности изменчивости структуры поверхностной сосудистой сети мозжечка, ее зависимость от массы и формы мозжечка.

Материал и методы. Исследование проведено на базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы на 100 объектах – мозжечках трупов людей обоего пола, умерших от причин, не связанных с патологией мозга, в возрасте 20–95 лет. Мозжечок фиксировали в течение месяца в 10%-ном растворе формалина. Поверхность мозжечка фотографировали с помощью зеркального цифрового фотоаппарата, после чего проводили анализ оцифрованных изображений. Фрактальный индекс определяли по оригинальной методике, описанной ранее [8]. Характер статистического распределения значений фрактального индекса оценивали методами вариационной статистики. Строили графики линейной зависимости и рассчитывали уравнения регрессии, точность которых оценивали по коэффициенту достоверности аппроксимации (R^2). Силу корреляционной связи между значениями фрактального индекса

разных участков коры оценивали по величине коэффициента корреляции r (Пирсона).

Результаты. Значения фрактального индекса поверхностной сосудистой сети мозжечка у мозжечков разной массы представлены на рис. 1. Чтобы исключить влияние формы мозжечка на взаимосвязь массы мозжечка и величины фрактального индекса, исследование провели в группе пропорциональных мозжечков ($n=40$).

Как видно из данных рис. 1, увеличение массы мозжечка отражается на величине фрактального индекса поверхностной сосудистой сети: он возрастает. Характер линейной зависимости описывает уравнение

$$y = 0,0056x + 0,7 \quad (R^2 = 0,3),$$

где x – масса;

y – ФИ ПСС мозжечка.

Связь фрактального индекса поверхностной сосудистой сети и массы имеет достаточно высокую ($r=0,6$) и статистически значимую ($p<0,05$) корреляционную силу. Мозжечки малой массы имеют магистральный или близкий к нему тип строения поверхностной сосудистой сети, мозжечки большой массы – соответствующий рассыпному типу строения. Масса мозжечков, имеющих рассыпной тип строения поверхностной сосудистой сети, больше массы мозжечков с магистральным типом строения.

Форма мозжечка определяется соотношением его линейных размеров. Зависимость величины фрактального индекса поверхностной сосудистой сети мозжечка человека

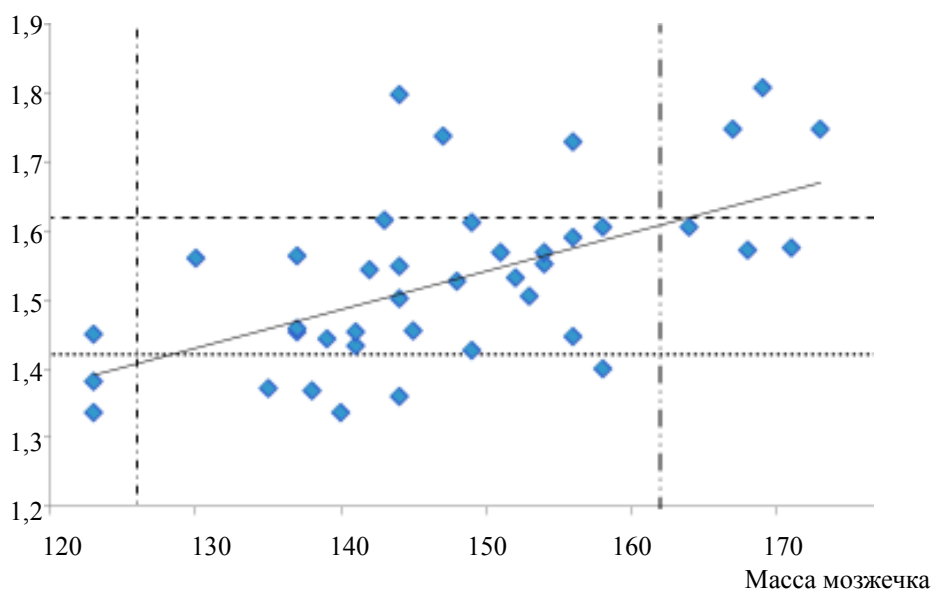


Рис. 1. Взаимосвязь величины фрактального индекса поверхностной сосудистой сети мозжечка и его массы

от трех факторов формы – соотношений линейных размеров, представлена на рис. 2–4. Исследование проведено на 40 мозжечках средней массы, чтобы исключить влияние массы на фрактальный индекс.

Как видно из данных рис. 2, у относительно длинных и коротких мозжечков (имеющих малые значения соотношения ширины и длины) встречаются значения фрактального индекса, соответствующие рассыпному и промежуточному типам строения, у относительно коротких и широких мозжечков значения фрактального индекса более соответствуют магистральному типу. Фрактальный индекс

поверхностной сосудистой сети связан с соотношением ширина/длина статистически значимой ($p < 0,05$) корреляционной связью средней силы ($r = -0,5$) и описывается уравнением $y = -0,597x + 2,5674$ ($R^2 = 0,2633$).

Зависимость значений фрактального индекса поверхностной сосудистой сети мозжечка человека от другого фактора формы – соотношения ширина – высота, представлена на рис. 3.

Как видно из данных рис. 3, у относительно высоких и коротких мозжечков значения фрактального индекса больше, чем у относительно коротких и широких. Фрактальный индекс

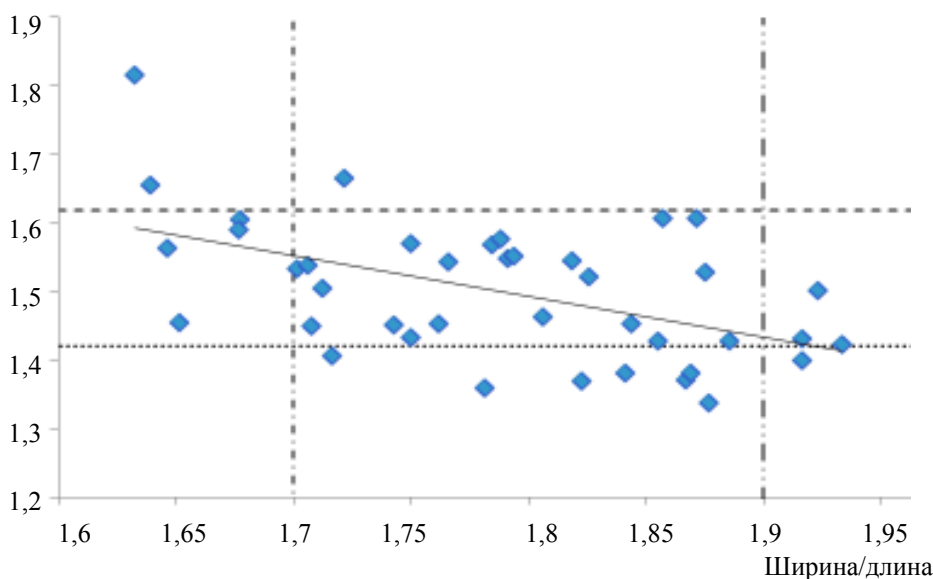


Рис. 2. Соотношение значений фрактального индекса и соотношения ширина-длина мозжечка человека

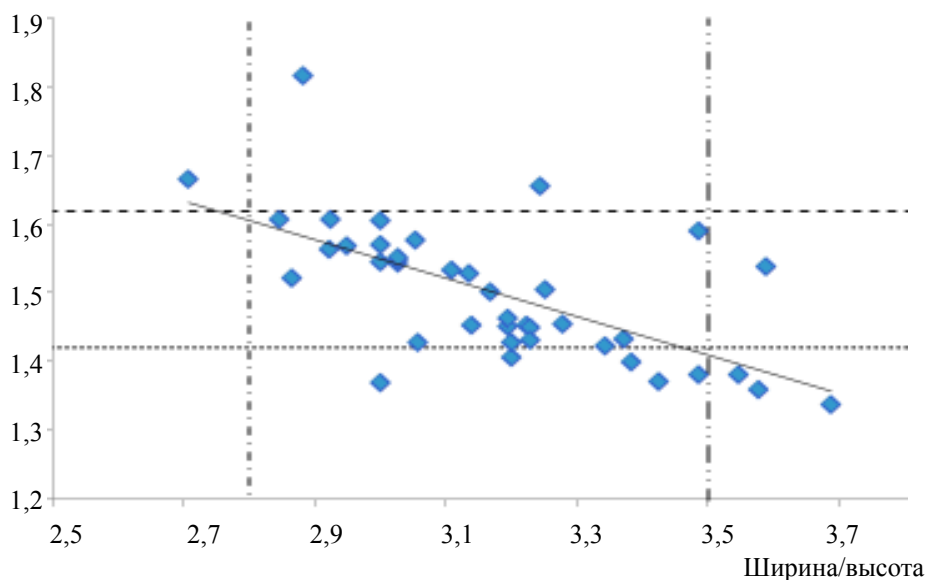


Рис. 3. Соотношение значений фрактального индекса и соотношения ширина-высота мозжечка человека

индекс поверхностной сосудистой сети связан с соотношением «ширина/высота» статистически значимой ($p < 0,05$) корреляционной связью средней силы ($r = -0,64$) и описывается уравнением

$$y = -0,2811x + 2,3923 \quad (R^2 = 0,4129).$$

Зависимость фрактального индекса поверхностной сосудистой сети мозжечка человека от третьего фактора формы – соотношения длина-высота, представлена на рис. 4.

зывается достаточно для кровоснабжения ткани мозжечка. Нет необходимости в сосудистых анастомозах и большом количестве ветвлений. Строение сосудистой сети соответствует магистральному типу. У мозжечков большой массы соответственно большая по сравнению с маленькими мозжечками площадь поверхности. Ограниченное количество магистральных сосудов компенсируется их ветвлением и формированием анастомозов.

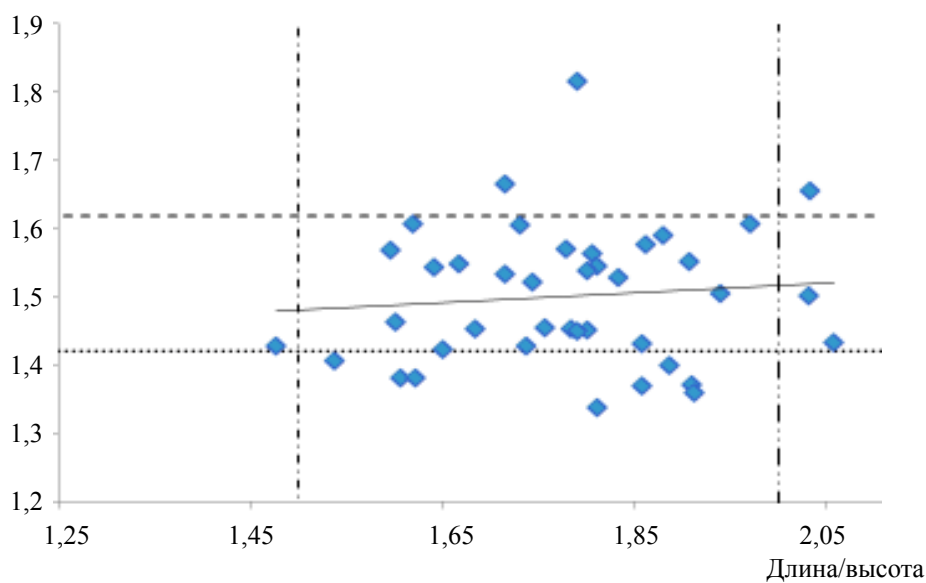


Рис. 4. Соотношение значений фрактального индекса и соотношения ширина-высота мозжечка человека

Как видно из данных рис. 4, соотношение длины и высоты мозжечка не влияет на структуру его поверхностной сосудистой сети. Корреляционная связь слаба ($r = -0,1$) и статистически не значима ($p > 0,05$), линия регрессии почти параллельна прямой X

$$y = 0,073x + 1,34 \quad (R^2 = 0,01).$$

Обсуждение. Поверхностная сосудистая сеть обеспечивает кровоснабжение мозжечка – его коры, белого вещества и ядер [5]. Структура поверхностной сосудистой сети индивидуальна у каждого человека, при этом в целом достаточно разнообразна. Поверхностная сосудистая сеть мозжечка образована, как правило, тремя парами артерий – верхней, передней нижней и задней нижней – и сопровождающими их венами.

Масса является прямым показателем величины органа. Как показывают результаты исследования, структура поверхностной сосудистой сети связана с массой мозжечка. У небольших мозжечков, имеющих малую массу, площадь поверхности относительно небольшая, и небольшого количества основных артериальных и венозных ветвей ока-

Тип ветвления соответствует рассыпному.

Изменением площади поверхности объясняется и динамика структуры поверхностной сосудистой сети при изменении линейных размеров и их соотношений, то есть мозжечков разной формы. Относительно широкие мозжечки имеют магистральный тип строения сосудистой сети: основные сосудистые стволы делятся на несколько главных ветвей, которые в силу растянутости мозжечка в ширину мало анастомозируют между собой. Наоборот, узкая форма мозжечка создает предпосылки для развития сосудистых анастомозов. Особенность пространственной геометрии мозжечка такова, что на форму поверхности влияют, с одной стороны, ширина, с другой – перпендикулярные к ней длина и ширина вместе. Поэтому изменение их соотношения, в отличие от двух других соотношений линейных размеров, не влияет на структуру поверхностной сосудистой сети.

Выявленные закономерности строения сосудистой сети мозжечка указывают на два фактора риска развития сосудистых заболеваний мозжечка, связанных с ее строени-

ем. Первый – сам тип структуры. Магистральный тип более уязвим при тромбозе и эмболии сосудов, рассыпной – более чувствителен к ишемии вследствие меньшего общего диаметра сосудов.

Второй фактор риска – несоответствие структуры поверхностной сети мозжечка его массе и форме, то есть отклонение значений фрактального индекса за пределы «нормального» интервала значений.

Выводы

1. Структура поверхностной сосудистой сети мозжечка вариабельна. Ее изменчивость зависит от величины и формы мозжечка.

Список литературы

1. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. М.: Знание, 1999. 557 с.
2. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Мурашко А.А. и др. Хирургическое лечение гипертензивных кровоизлияний в мозжечок // Неврологический журнал. 2008. № 3. С. 26–32.
3. Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005. 320 с.
4. Catherine J., Schmahmann S.D., Schmahmann J.D. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective Cortex. 2010. Vol. 46, № 7. P. 831–844.
5. Дяченко О.П. Артеріовенозні взаємовідносини мозочка брахіцефалів // Український морфологічний альманах. 2008. Т. 6, № 4. С. 36–38.
6. Дяченко О.П. Артеріовенозні взаємовідносини мозочка мезоцефалів // Український морфологічний альманах. 2009. Т. 7, № 1. С. 31–34.
7. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. – Москва: Медицина, 1990. 350 с.
8. Степаненко А.Ю., Марьенко Н.И. Фрактальный анализ как метод морфометрического исследования поверхностной сосудистой сети мозжечка человека // Медицина сьогодні і завтра, 2015. № 4 (69). С. 50–55.

А.Ю. Степаненко

ЗАКОНОМІРНІСТІ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ МІНЛИВОСТІ СТРУКТУРИ ПОВЕРХНЕВОЇ СУДИННОЇ МЕРЕЖІ МОЗОЧКА ЛЮДИНИ

Досліджено закономірності мінливості структури поверхневої судинної мережі мозочка, її залежність від маси і форми мозочка. Проведена морфометрія методом фрактального аналізу з розрахунком значень фрактального індексу. Встановлено, що структура поверхневої судинної мережі залежить від маси – зі збільшенням маси розгалуженість судинної мережі зростає, що проявляється зростанням значень фрактального індексу. Фрактальний індекс поверхневої судинної мережі зростає також при збільшенні відносною довжини й висоти та зменшенні відносною ширини мозочка.

Ключові слова: людина, мозочок, судини, індивідуальна мінливість.

A.Yu. Stepanenko

PATTERNS OF INDIVIDUAL VARIABILITY IN THE STRUCTURE OF VASCULAR NETWORK OF HUMAN CEREBELLUM

The patterns of variability in the structure of the cerebellar superficial vascular network, its dependence on the mass and shape of the cerebellum are investigated. Morphometry was carried out by the method of fractal analysis with the calculation of the values of the fractal index. It is established that the structure of the superficial vascular network of envy from the mass – with increasing mass, the branching of the vasculature increases, which is manifested by an increase in the values of the fractal index. Fractal index of the superficial vascular network also increases with an increase in the relative length and height and a decrease in the relative width of the cerebellum.

Keywords: man, cerebellum, vessels, individual variability.

Поступила 09.12.17

УДК 616-002-031.62.-036.12-092.9-039.71:615.375

А.Н. Шевченко, В.А. Бибиченко

Харьковский национальный медицинский университет

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТЧНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИИ ОЧАГА ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА

В опытах на крысах показано, что на периферии очага при вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида наблюдается менее выраженная инфильтрация нейтрофилами и эозинофилами, но значительно больше моноцитами и лимфоцитами. Плазматизация лимфоцитов выражена больше на периферии очага воспаления. Реакция клеток соединительной ткани также более выражена на периферии очага воспаления. Установлено, что глюкозаминилмурамилдипептид влияет на клеточные элементы, принимающие участие в воспалительном процессе в целом.

Ключевые слова: периферия очага воспаления, клеточный состав, глюкозаминилмурамилдипептид.

Воспаление – типичный патологический процесс, который составляет основу большинства болезней человека. Бесконтрольное лечение воспалительных процессов глюкокортикоидными гормонами, другими иммунодепрессантами создает реальную угрозу для перехода воспаления в хроническую форму. Этому также способствуют и многие антропогенные загрязнения окружающей среды, длительное присутствие в организме чужеродного антигена [1–3].

Некоторые микроорганизмы имеют в клеточной оболочке компоненты, которые обуславливают их резистентность к фагоцитозу. Такие микроорганизмы часто индуцируют хронический воспалительный ответ, который приводит к значительным тканевым повреждениям [4].

Хроническое воспаление также связано с многими аутоиммунными заболеваниями, при которых собственные антигены непрерывно активируют Т-клетки, а также с повреждением тканей при различных онкологических заболеваниях [2].

По существу хроническое воспаление является проявлением возникшего дефекта в системе защиты и приспособления организма к меняющимся условиям существования [5].

В связи с необходимостью обоснования стратегии профилактики и лечения хронического воспаления представляет интерес изучение его общих закономерностей, а также ситуации в очаге и, прежде всего, клеточных взаимодействий, детерминирующих развитие и исходы воспалительного процесса [6–8].

Целью исследования является оценка динамики изменений клеточного состава периферии очага воспаления при вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида.

Материал и методы. Опыты проведены на 132 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Вторично хроническое воспаление вызывали внутримышечным введением в область бедра 10 мг λ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [9, 10]. Глюкозаминилмурамилдипептид вводили под кожу спины крысам в дозе 0,1 мг в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно на протяжении всего эксперимента. Дозу для крыс определяли по константе биологической активности по формуле Рыболовлева [11, 12]. Контролем для естественного течения воспаления были интактные крысы, для воспаления на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида –

© А.Н. Шевченко, В.А. Бибиченко, 2017

крысы, которым вводили препарат без последующего вызывания воспаления. Животных забивали декапитацией под наркозом на 6-й час, 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки воспаления. Клеточный состав очага воспаления определяли путем подсчета количества нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, тканевых базофилов, фибробластов в гистологических препаратах при окрашивании гематоксилином и эозином [13].

Результаты. Количество нейтрофилов на 6-й час при естественном течении вторично хронического воспаления значительно увеличивается по сравнению с контролем (в 21,5 раза, $p \leq 0,001$). На 1-е сутки оно возрастает больше и достоверно превышает контроль (в 26,76 раза, $p \leq 0,001$). На 2-е сутки количество нейтрофилов возрастает еще больше по сравнению с предыдущим сроком, достоверно превышая контроль (в 33,89 раза, $p \leq 0,001$), что соответствует максимальному увеличению содержания нейтрофилов (табл. 1).

Таким образом, число нейтрофилов увеличивается значительно на протяжении трех суток, в последующие сроки постепенно снижается, к окончанию эксперимента приближается к контрольному.

Количество эозинофилов на 6-й час воспаления достоверно возрастает по сравнению с контролем (в 17,17 раза, $p \leq 0,01$). На 1-е сутки наблюдается максимальное увеличение содержания эозинофилов до уровня, превышающего контроль (в 26,60 раза, $p \leq 0,001$). На 2-е сутки количество эозинофилов также остается повышенным, достоверно превышая контроль (в 24,21 раза, $p \leq 0,001$). С 3-х и до 14-х суток количество эозинофилов снижается по сравнению со 2-ми сутками, но все же остается достоверно повышенным по сравнению с контролем (соответственно в 18,64 раза, $p \leq 0,001$; 12,81 раза, $p \leq 0,001$; 10,12 раза, $p < 0,01$; 9,12 раза, $p \leq 0,05$; 7,45 раза, $p \leq 0,05$). На 21-е – 28-е сутки количество эозинофилов статистически не отличается от контроля.

Таблица 1. Динамика изменений клеточного состава периферии очага воспаления (абс. число клеток на $1,6 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2$)

Срок исследования	Нейтрофилы	Базофилы	Эозинофилы	Моноциты
Контроль	0,38±0,47	0,21±0,33	0,42±0,49	0,67±0,44
6 ч	8,17±1,76 ³	5,71±1,40 ²	7,21±1,73 ²	4,54±1,41 ¹
1-е сут	10,17±1,61 ³	7,17±2,10 ²	11,17±1,68 ³	6,13±1,40 ²
2-е сут	12,88±2,17 ³	11,75±2,19 ³	10,17±1,94 ³	7,71±1,42 ³
3-и сут	10,17±1,03 ³	8,50±1,04 ³	7,83±1,03 ³	10,67±2,42 ³
5-е сут	6,08±1,10 ³	5,71±1,15 ³	5,38±0,94 ³	10,83±1,83 ³
7-е сут	4,33±1,17 ²	3,79±0,94 ²	4,25±0,88 ²	11,04±1,38 ³
10-е сут	3,96±0,81 ²	3,50±0,83 ²	3,83±1,11 ²	11,33±1,61 ³
14-е сут	2,54±0,92	2,38±0,94 ¹	3,13±1,14 ¹	10,46±1,67 ³
21-е сут	1,54±0,54	1,50±0,50 ¹	1,79±0,59	9,21±1,09 ³
28-е сут	0,42±0,49	0,38±0,49	0,83±0,56	8,63±0,96 ³

Примечание. ¹ достоверность различия 95,00 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем; 99,90 % ($p \leq 0,001$) по сравнению с контролем.

Здесь и в табл. 2.

На 3-и сутки количество нейтрофилов незначительно снижается по сравнению с предыдущим сроком, но все же достоверно превышает контроль (в 26,76 раза, $p \leq 0,001$). Начиная с 5-х и до 10-х суток содержание нейтрофилов существенно снижается по сравнению с 6-м часом – 3-ми сутками, но все же достоверно превышает контроль (соответственно в 16,0 раза, $p \leq 0,001$; 11,39 раза, $p \leq 0,01$; 4,89 раза, $p \leq 0,01$). Начиная с 14-х и до 28-х суток содержание нейтрофилов статистически не отличается от контроля.

Таким образом, количество эозинофилов значительно повышается на 1-е и 2-е сутки, достигая максимальных значений, с 6-го часа до 14-х суток остается достоверно повышенным по сравнению с контролем.

Количество моноцитов на 6-й час достоверно увеличивается по сравнению с контролем (в 6,78 раза, $p \leq 0,05$). С 1-х по 10-е сутки оно постепенно повышается еще больше с пиком на 10-е сутки, когда превышает контроль (в 16,91 раза, $p \leq 0,001$). В этот срок оно является максимальным. На 14-е сутки со-

держание моноцитов несколько снижается по сравнению с предыдущим сроком, но все же достоверно превышает контроль (в 15,61 раза, $p \leq 0,001$). На 21-е – 28-е сутки содержание моноцитов также незначительно снижается по сравнению с 14-ми сутками и продолжает достоверно превышать контроль (соответственно в 13,75 раза, $p \leq 0,001$, и 12,88 раза, $p \leq 0,001$).

Таким образом, содержание моноцитов увеличено во все сроки исследования с пиком на 7-е – 10-е сутки.

Количество лимфоцитов на 6-й час значительно увеличивается по сравнению с контролем (в 6,84 раза, $p \leq 0,05$). С 1-х по 5-е сутки оно значительно увеличивается, достоверно превышая контроль (соответственно в 8,67 раза, $p \leq 0,05$; 12,44 раза, $p \leq 0,001$; 17,39 раза, $p \leq 0,001$; 23,11 раза, $p \leq 0,001$). На 7-е – 10-е сутки содержание лимфоцитов максимальное, достоверно превышает контроль (соответственно в 26,17 раза, $p \leq 0,001$; 25,95 раза, $p \leq 0,001$), а на 14-е сутки оно

тролем (в 24,19 раза, $p \leq 0,05$). Далее оно постепенно нарастает до 5-х суток, когда достигает пика, превышая контроль (в 46,62 раза, $p \leq 0,001$). На 7-е сутки содержание плазмочитов незначительно снижается по сравнению с предыдущим сроком, превышая достоверно контроль (в 42,05 раза, $p \leq 0,001$). На 10-е сутки наблюдается второй пик повышения количества плазмочитов по сравнению с контролем – в 44,24 раза, $p \leq 0,001$. С 14-х до 28-х суток содержание плазмочитов достоверно превышает контроль (соответственно в 41,48 раза, $p \leq 0,001$; 38,71 раза, $p \leq 0,001$; 37,90 раза, $p \leq 0,001$).

Таким образом, количество плазмочитов значительно увеличено во все сроки исследования. При этом отмечаются две фазы повышения их количества: на 6-й час – 5-е сутки с пиком на 5-е сутки (максимум), и на 7-е – 28-е сутки с пиком на 10-е сутки.

Содержание макрофагов на 1-е сутки достоверно увеличивается по сравнению с контролем (в 9,14 раза, $p \leq 0,05$). В последующем

при естественном течении вторично хронического воспаления

($M \pm m$, $n=6$)

Лимфоциты	Плазмочиты	Макрофаги	Тканевые базофилы	Клетки фибробластич. ряда
0,75±0,50	0,21±0,33	0,21±0,33	0,25±0,38	–
5,13±1,88 ¹	5,08±1,76 ¹	1,42±0,52	1,83±0,69	–
6,50±1,46 ²	7,58±2,12 ²	1,92±0,69 ¹	2,46±0,95 ¹	–
9,33±1,56 ³	7,92±1,35 ³	2,25±0,63 ¹	2,17±0,81 ¹	0,13±0,21
13,04±2,05 ³	9,38±1,44 ³	5,92±1,01 ³	3,96±1,06 ²	0,42±0,49
17,33±2,94 ³	9,79±1,39 ³	10,17±0,97 ³	5,04±1,30 ²	2,54±0,79
19,63±4,63 ³	8,83±1,83 ³	11,21±1,38 ³	5,79±1,58 ²	2,79±0,76
19,46±2,50 ³	9,29±1,36 ³	12,38±1,24 ³	6,17±1,68 ²	8,54±1,38
18,63±1,66 ³	8,71±1,51 ³	14,21±1,86 ³	7,08±2,35 ¹	10,67±1,14
17,67±1,86 ³	8,13±1,06 ³	14,79±1,81 ³	6,71±1,23 ³	12,54±1,25
17,92±1,85 ³	7,96±1,22 ³	15,33±2,39 ³	6,88±1,88 ²	13,04±1,39

² достоверность разницы 99,00 % ($p \leq 0,01$) по сравнению с контролем; ³ вероятность разницы

незначительно снижается по сравнению с предыдущим сроком, но все же достоверно превышает контроль (в 24,84 раза, $p \leq 0,001$). На 21-е и 28-е сутки содержание лимфоцитов продолжает оставаться высоким, достоверно превышая контроль (соответственно в 23,56 раза, $p \leq 0,001$; 23,89 раза, $p \leq 0,001$).

Таким образом, количество лимфоцитов повышено во все сроки исследования. Максимальное повышение наблюдается на 7-е и 10-е сутки.

Количество плазмочитов на 6-й час значительно повышается по сравнению с кон-

тролем (в 24,19 раза, $p \leq 0,05$). Далее оно постепенно нарастает до 28-е сутки, когда достигает максимума, превышающего контроль (в 73,0 раза, $p \leq 0,001$).

Таким образом, содержание макрофагов увеличено во все сроки исследования, с постоянным нарастанием с 1-х до 28-х суток, когда оно является максимальным.

Содержание тканевых базофилов на 1-е сутки достоверно увеличено (в 9,84 раза, $p \leq 0,05$). Далее оно постепенно нарастает до 14-х суток, когда достигает максимума и превышает контроль (в 28,32 раза, $p \leq 0,05$). На 21-е сутки содержание постепенно сни-

жається в порівнянні з 14-ми сутками, а потім до 28-ми суткам наростає в порівнянні з 21-ми сутками, перевищуючи контроль (соответственно в 26,84 рази, $p \leq 0,001$; 27,52 рази, $p \leq 0,01$).

Таким чином, кількість тканинних базофілів підвищено в усі строки дослідження з максимумом на 14-е сутки.

Фібробласти відсутні в контролі на 6-й годині і 1-е сутки. Вони виявляються на 2-е сутки в невеликому кількості – (0,13 ± 0,21) екз. на прийнятну одиницю площі тканини). В подальшому їх вміст постійно наростає до кінця дослідження (28-х суток), складаючи максимум – (13,01 ± 1,39) екз.

Таким чином, фібробласти виявляються з 2-х суток, і їх кількість поступово збільшується з піком на 28-е сутки.

При порівнянні кількості і динаміки клітин в центрі і на периферії очога запалення виявляється, що на периферії середнє кількість нейтрофілів менше на 1-е; 2-е; 3-і і 28-е сутки, а в інші строки дослідження кількість нейтрофілів більше на периферії очога запалення.

Кількість еозинофілів менше на 3-і сутки, а в інші строки дослідження середнє їх кількість більше.

Вміст моноцитів більше на периферії на протязі всього експерименту. Кількість лімфоцитів більше з 1-х до 28-х суток. Кількість плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів також більше з 6-го години до 28-х суток. Кількість фібробластів більше з 2-х суток до закінчення експерименту.

Таким чином, на периферії очога запалення порівняно з центром менше вира-

жена інфільтрація нейтрофілами і еозинофілами, але значно більше – моноцитами і лімфоцитами. Плазматизація лімфоцитів виражена більше на периферії очога запалення. Реакція клітин сполучної тканини також більше виражена на периферії очога запалення в зв'язі з тим, що репаративні явища починаються з периферії очога і йдуть по напрямку до центру за рахунок сполучнотканинних елементів [14].

Вміст нейтрофілів на периферії очога запалення при вторично хронічному запаленні на фоні введення глюкозамінілмураміддипептиду на 6-й годині достовірно збільшується порівняно з контролем (в 17,13 рази, $p \leq 0,001$), табл. 2. На 1-е сутки воно суттєво підвищується в порівнянні з попереднім строком, достовірно перевищуючи контроль (в 22,74 рази, $p \leq 0,001$). На 2-е сутки вміст нейтрофілів незначно зменшується в порівнянні з 1-ми сутками, а потім на 3-і сутки підвищується в порівнянні з попереднім строком, але продовжує бути достовірно підвищеним відносно контролю (соответственно в 20,48 рази, $p \leq 0,001$ і в 21,83 рази, $p \leq 0,001$).

З 5-х до 10-х суток кількість нейтрофілів суттєво зменшується в порівнянні з 3-ми сутками, але продовжує достовірно перевищувати контроль (соответственно в 12,87 рази, $p \leq 0,01$; 8,78 рази, $p \leq 0,01$; 8,07 рази, $p \leq 0,01$). З 14-х до 21-х суток спостерігається тенденція підвищення кількості нейтрофілів (соответственно в 4,63 і 3,09 рази). До 28-ми суткам спостерігається зменшення кількості нейтрофілів в порівнянні з контролем (в 1,21 рази).

Таблиця 2. Динаміка змін клітинного складу периферії очога запалення при (абс. число клітин на $1,6 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2$)

Срок дослідження	Нейтрофіли	Базофіли	Еозинофіли	Моноцити
Контроль	0,46±0,50	0,25±0,38	0,75±0,44	0,88±0,51
6 ч	7,88±1,81 ³	6,13±2,14 ¹	6,83±1,92 ²	4,46±1,5 ¹
1 сут	10,46±1,41 ³	6,92±1,51 ³	10,92±1,76 ³	5,88±1,63 ²
2 сут	9,42±1,99 ³	9,17±1,85 ³	9,54±1,54 ³	7,83±1,36 ³
3 сут	10,04±1,66 ³	8,33±1,50 ³	8,13±1,06 ³	11,42±2,07 ³
5 сут	5,92±1,68 ²	5,79±1,31 ³	4,96±1,05 ²	10,96±2,13 ³
7 сут	4,04±0,97 ²	3,54±0,10 ³	4,08±0,85 ²	11,54±2,09 ³
10 сут	3,71±0,92 ²	3,38±0,79 ²	3,63±1,07 ¹	11,96±2,3 ³
14 сут	2,13±0,76	1,92±0,61 ¹	2,75±0,88	11,38±1,91 ³
21 сут	1,42±0,49	1,46±0,50	1,63±0,57	9,92±1,26 ³
28 сут	0,38±0,47	0,38±0,47	0,75±0,38	8,79±1,13 ³

Таким образом, наблюдается выраженная нейтрофильная инфильтрация в течение первых 10 суток с максимумом на 1-е и 3-и сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления при воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида количество нейтрофилов в основном имеет тенденцию к снижению. Количество эозинофилов на 6-й час достоверно превышает контроль (в 9,11 раза). К 1-м суткам количество эозинофилов увеличивается в сравнении с 6-м часом, достоверно превышая контроль (в 14,56 раза, $p \leq 0,001$). В этот срок содержание эозинофилов является максимальным. На 2-е и 3-и сутки количество эозинофилов незначительно снижается по сравнению с 1-ми сутками, достоверно превышая контроль (соответственно в 12,72 раза, $p \leq 0,001$, и 10,84 раза, $p \leq 0,001$). С 5-х до 10-х суток количество эозинофилов существенно снижается в сравнении с предыдущими сроками, но все же достоверно превышает контроль (соответственно в 6,61 раза, $p \leq 0,01$; 5,44 раза, $p \leq 0,01$; 4,84 раза, $p \leq 0,05$). С 14-х по 21-е сутки наблюдается тенденция превышения количества эозинофилов (соответственно в 3,67 и 2,17 раза). К 28-м суткам количество эозинофилов соответствует контролю.

Таким образом, с 6-го часа по 10-е сутки наблюдается достоверное повышение количества эозинофилов с максимумом на 1-е сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления количество эозинофилов имеет тенденцию к снижению с 6-го часа по 2-е сутки, а также с 5-х до 28-х суток, что соответствует снижению хронизации воспаления.

Содержание моноцитов на 6-й час воспаления достоверно увеличивается по сравнению с контролем (в 5,07 раза, $p \leq 0,05$). На 1-е – 2-е сутки количество моноцитов достоверно увеличено по сравнению с контролем (соответственно в 6,68 раза, $p \leq 0,01$, и 8,90 раза, $p \leq 0,001$). В целом наблюдаются две фазы повышения содержания моноцитов на 6-й час – 5-е сутки с максимумом на 3-и сутки, достоверно превышая контроль (в 12,98 раза, $p \leq 0,001$) и на 7-е – 28-е сутки с максимумом на 10-е сутки, достоверно превышая контроль (в 13,60 раза, $p \leq 0,05$). С 14-х до 28-х суток содержание моноцитов также достоверно превышает контроль (соответственно в 12,93 раза, $p \leq 0,001$; 11,27 раза, $p \leq 0,001$; 9,99 раза, $p \leq 0,001$).

Таким образом, количество моноцитов повышено во все сроки исследования, и его увеличение является фазным. Первая фаза наблюдается с 6-го часа по 5-е сутки с пиком на 3-и сутки, вторая – на 7-е – 28-е сутки с пиком на 10-е сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления содержание моноцитов имеет тенденцию к повышению со 2-х до 28-х суток.

Содержание лимфоцитов на 6-й час достоверно повышается (в 5,47 раза, $p \leq 0,01$). С 1-х до 7-х суток наблюдается существенное превышение количества лимфоцитов, достоверно превышающее их количество в контроле (соответственно в 6,47 раза, $p \leq 0,01$; 10,50 раза, $p \leq 0,001$; 12,68 раза, $p \leq 0,001$; 18,93 раза, $p \leq 0,001$; 21,75 раза, $p \leq 0,001$). На 7-е сутки количество лимфоцитов является максимальным. На 10-е сутки оно остается повышенным, превышая контроль (в 21,09 раза, $p \leq 0,001$). С 14-х по 28-е сутки

вторично хроническом воспалении на фоне введения глюкозаминилмурамилдипептида (M±m, m=6)

Лимфоциты	Плазмоциты	Макрофаги	Тканевые базофилы	Клетки фибробластич. ряда
0,96±0,4	0,46±0,50	0,42±0,49	0,33±0,44	–
5,25±1,21 ²	4,96±1,38 ²	1,33±0,50	1,79±0,66	–
6,21±1,49 ²	7,29±1,78 ²	1,75±0,63	2,38±0,75 ¹	–
10,08±1,5 ³	8,71±1,59 ³	2,83±1,72	2,50±0,75 ¹	0,29±0,41
12,17±1,53 ³	9,75±2,23 ³	6,29±1,23 ³	4,33±1,31 ²	0,50±0,50
18,17±2,53 ³	10,25±1,52 ³	11,0±1,58 ³	5,42±1,20 ³	2,92±1,10
20,88±2,9 ³	9,00±1,67 ³	11,33±1,83 ³	5,88±1,55 ²	3,33±0,72
20,25±2,19 ³	10,08±1,92 ³	12,92±1,41 ³	6,54±1,5 ³	9,13±1,64
18,83±1,93 ³	9,88±1,79 ³	14,83±2,28 ³	6,96±1,64 ²	12,04±1,38
18,63±1,67 ³	9,17±1,19 ³	15,17±1,29 ³	6,79±1,24 ³	13,25±2,10
18,29±1,73 ³	8,54±2,09 ²	16,33±2,17 ³	6,71±1,57 ²	14,13±1,75

содержание лимфоцитов незначительно снижается по сравнению с предыдущим сроком, но все же превышает контроль (соответственно в 19,61 раза, $p \leq 0,001$; 19,41 раза, $p \leq 0,001$; 19,05 раза, $p \leq 0,001$).

Таким образом, содержание лимфоцитов повышено во все сроки исследования, особенно со 2-х до 28-х суток с пиком на 7-е сутки. По сравнению с естественным течением воспаления количество лимфоцитов характеризуется тенденцией к увеличению на 6-й час, 2-е, 5-е – 28-е сутки и тенденцией к снижению на 1-е и 3-и сутки.

Количество плазмочитов на 6-й час достоверно повышается (в 10,78 раза, $p \leq 0,01$). С 1-х по 5-е сутки оно постепенно увеличивается, превышая контроль соответственно в 15,85 раза, $p \leq 0,01$; 18,93 раза, $p \leq 0,001$; 21,20 раза, $p \leq 0,001$; 22,28 раза, $p \leq 0,001$. На 5-е сутки содержание плазмочитов является максимальным. На 7-е сутки их количество незначительно уменьшается в сравнении с 5-ми сутками, на 10-е сутки повышается, приближаясь к максимуму, достоверно превышая контроль (соответственно в 19,57 раза, $p \leq 0,001$; 21,91 раза, $p \leq 0,001$). С 14-х до 28-х суток также наблюдается достоверное повышение количества плазмочитов (соответственно в 21,48 раза, $p \leq 0,001$; 19,93 раза, $p \leq 0,001$; 18,56 раза, $p \leq 0,01$).

Таким образом, количество плазмочитов повышено во все сроки исследования. При этом наблюдаются две фазы увеличения их содержания с пиком на 5-е и 10-е сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления проявляется тенденция к снижению количества плазмочитов на 6-й час и 1-е сутки и тенденция повышения начиная со 2-х суток до окончания эксперимента.

Содержание макрофагов на 6-й час – 2-е сутки характеризуется тенденцией к увеличению (соответственно в 3,17; 4,17 и 6,74 раза). Начиная с 3-х суток до окончания эксперимента оно значительно возрастает. На 28-е сутки содержание макрофагов является максимальным, достоверно превышая контроль (в 38,88 раза, $p \leq 0,001$). Таким образом, содержание макрофагов повышается с 6-го часа по 28-е сутки с максимумом на 28-е сутки.

Список литературы

1. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Экспериментальное моделирование процесса хронического воспаления и фиброза // Биомедицина. 2013. № 4, Т. 1. С. 114–123.

По сравнению с естественным течением воспаления наблюдается тенденция к снижению количества макрофагов на 6-й час и 1-е сутки и к повышению со 2-х суток до окончания эксперимента.

Количество тканевых базофилов на 6-й час имеет тенденцию к увеличению (в 5,42 раза). На 1-е сутки оно повышается еще больше и становится достоверно выше, чем в контроле (в 7,21 раза, $p \leq 0,05$). В последующем постепенно нарастает до 14-х суток, когда является максимальным и превышает контроль (в 21,09 раза, $p \leq 0,01$). Далее оно постепенно снижается относительно 14-х суток, но все же значительно превышает контроль (в 20,6 раза, $p \leq 0,001$, и 20,3 раза, $p \leq 0,01$).

Таким образом, содержание тканевых базофилов повышено практически во все сроки исследования с максимумом на 14-е сутки.

По сравнению с естественным течением воспаления количество тканевых базофилов снижается на 6-й час, 1-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки и повышается со 2-х по 10-е сутки.

Фибробласты в контроле, а также на 6-й час, 1-е сутки воспаления не обнаруживаются. На 2-е сутки они появляются в небольшом количестве – $(0,29 \pm 0,41)$ экз. на принятую единицу площади ткани. На 5-е сутки их содержание существенно увеличивается по сравнению с предыдущими сроками. В дальнейшем постоянно нарастает по 28-е сутки когда является максимальным – $(14,13 \pm 1,75)$ экз.

По сравнению с естественным течением воспаления количество фибробластов имеет тенденцию к увеличению во все сроки исследования.

Таким образом, использование глюкозаминилмурамилдипептида влияет на содержание клеточных элементов, характерных для воспалительной реакции, а изменения клеточного состава очага карагиненового воспаления на его периферии идентичны таковым в центре, однако менее выражены.

Дальнейшие исследования клеточного состава периферии очага воспаления на фоне иммуномодуляторов будут способствовать усовершенствованию патогенетической терапии и профилактики хронического воспаления.

2. Баранова Н.И., Коженкова С.В., Ащина Л.А. Роль регуляторных Т-клеток в патогенезе аллергических заболеваний // Цитокины и воспаление. 2015. Т. 14, № 2. С. 12–16.
3. Павлов С.Б., Гончарова А.В., Кумченко М.В. Регуляция ремоделирования кости цитокинами при иммобилизационном стрессе, сочетанном с воспалением // Цитокины и воспаление. 2015. Т. 14, № 2. С. 49–53.
4. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis // Fibrogenesis Tissue Repair. 2012. Vol. 5, № 1. P. 11.
5. Пауков В.С., Коган Е.А. Иммунное гранулематозное воспаление как приспособительная реакция организма // Архив патологии. 2014. Т. 76, № 2. С. 39–44.
6. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Гематологические механизмы хронизации воспаления. – Харьков: ХНМУ, 2010. 88 с.
7. Koyasu S., Moro K. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation // Front Immunol. 2012. Vol. 3. P. 101.
8. Ingersoll M.A., Platt A.M, Potteaux S., G.J. Randolph G.J. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation // Trends Immunol. 2011. Vol. 32, № 10. P. 470–477.
9. Клименко Н.А., Татарко С.В., Шевченко А.Н., Губина-Вакулик Г.И. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления // Эксперим. і клініч. медицина. 2007. № 2. С. 24–28.
10. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1993. № 9. С. 249–253.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2010. 1216 с.
12. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности // Журн. АМН СССР. 1979. № 6. С. 1513–1516.
13. Меркулов Г.А. Курс патологической техники. Ленинград: Медгиз, 1961. 340 с.
14. Shevchenko A.N., Bibichenko V.A. Dynamics of changes of cellular composition of the centre of focus of inflammation in secondary chronic inflammation during treatment with glyukozaminilmuramildipeptid // J. Education, Health and Sport. 2017. Vol. 7. № 2. P. 415–430.

О.М. Шевченко, В.О. Бібіченко

**ДИНАМІКА ЗМІН КЛІТИННОГО СКЛАДУ ПЕРИФЕРІЇ ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ
ПРИ ВТОРИННО ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ
ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ**

У дослідях на щурах показано, що на периферії вогнища у разі вторинно хронічного запалення на тлі введення глюkozамінілмурамілдіпептиду спостерігається менш виражена інфільтрація нейтрофілами і еозінофілами, але значно більше моноцитами і лімфоцитами. Плазматизація лімфоцитів виражена більше на периферії вогнища запалення. Реакція клітин сполучної тканини також більш виражена на периферії вогнища запалення. Встановлено, що глюkozамінілмурамілдіпептид впливає на клітинні елементи, які беруть участь у запальному процесі в цілому.

Ключові слова: периферія вогнища запалення, клітинний склад, глюkozамінілмурамілдіпептид.

A.N. Shevchenko, V.A. Bibichenko

**DYNAMICS OF CHANGES OF CELLULAR COMPOSITION OF THE PERIPHERY FOCUS
INFLAMMATION IN SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION DURING TREATMENT
WITH GLYUKOSAMINILMURAMILDIPETID**

In experiments on rats it was shown that at the periphery of the inflammatory focus in the secondary chronic inflammation during treatment with glyukozaminilmuramildipeptid, less pronounced infiltration with neutrophils and eosinophils is observed, but much more with monocytes and lymphocytes. Plasmatisation of lymphocytes are more expressed on the periphery of the inflammation focus. The reaction of the cells of connective tissue is also more pronounced at the periphery of the focus of inflammation. It has been established that glyukozaminilmuramildipeptid affects cell elements that take part in the inflammatory process as a whole.

Keywords: periphery of inflammatory focus, cellular composition, glyukozaminilmuramildipeptid.

Поступила 27.04.17

ТЕРАПІЯ

УДК [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-008.9-056.257-036-092

*О.М. Біловол, Л.Р. Боброннікова**Харківський національний медичний університет***ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ
РОЗВИТКУ КОМОРБІДНИХ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ**

Розглянуто особливості патогенетичних механізмів поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу. Дана патологія потенціє розвиток мікро- та макросудинних ускладнень, що підвищує кардіоваскулярний ризик. Супутнє абдомінальне ожиріння сприяє дисбалансу адипоцитокінів, ускладнює перебіг цукрового діабету 2-го типу і погіршує показники вуглеводного обміну. Розвиток інсулінорезистентності характеризується полігенною природою, обумовленою поліморфізмом генів. Зроблено висновок, що комплексний підхід до вивчення генетичних предикторів у формуванні поєднаних артеріальної гіпертензії і цукрового діабету 2-го типу та безпосередньо інсулінорезистентності може сприяти підбору більш точної терапевтичної тактики у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, дисбаланс адипокінів, поліморфізм генів.

Коморбідні артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2) є серйозною проблемою, що пов'язано з більш раннім розвитком уражень органів-мішеней і наступними серцево-судинними катастрофами [1]. Найважливішу роль у патогенезі артеріального тиску відіграє ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), яка, за даними ряду досліджень, розподіляється на циркулюючу і локальну [2]. Безпосередньо локальна РААС бере участь у формуванні характерного для ЦД синдрому гіпоренімічного гіпоальдостеронізму, при якому низька концентрація реніну й альдостерону в плазмі крові поєднується з високою концентрацією циркулюючого ангіотензину II (АТ II) [3, 4]. До розвитку гіпоренімії веде висока активність локального ниркового АТ II, концентрація якого в 1000 разів перевищує концентрацію циркулюючого [5]. Крім нирок, настільки висока активність локальної РААС виявлена при ЦД у серці та ендотелії судин [6]. Надмірне утворення АТ II в нирках веде

до внутрішньоклубочкової гіпертензії, потім до склерозу і фіброзу ниркової тканини, у серці – до ремоделювання міокарда, в судинах сприяє розвитку атеросклерозу [3]. Таким чином, порушення функціонування локальної РААС при ЦД призводить до розвитку АГ, чому сприяє і характерне для ЦД підвищення чутливості судин до констрикторних впливів [7]. Дослідження останніх років показали, що гіперактивність РААС грає важливу роль у розвитку інсулінорезистентності (ІР), що, у свою чергу, може привести і до ЦД 2 [8]. Про це свідчить той факт, що інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) веде до зниження ІР і може супроводжуватися розвитком гіпоглікемічних станів [9]. За допомогою сучасних молекулярно-біологічних технологій було встановлено, що пострецепторні сигнальні системи АТ II та інсуліну тісно пов'язані. АТ II блокує один з ключових ферментів інсуліну (РІЗ-К), який бере участь у транспорті глюкози в клітині, NO-синтезі і в той же час активує інші ферменти, відпо-

© О.М. Біловол, Л.Р. Боброннікова, 2017

відальні за мітогенні й проліферативні процеси в судинній стінці [8]. Компоненти локальної РААС виявлені як в екзокринних протоках, так і в β -клітинах острівців підшлункової залози [10]. Це дозволило пояснити блокуючу дію АТ II на секрецію інсуліну і посилення ІР периферичних тканин при його надмірній секреції.

Гіперглікемія – основна метаболічна ознака ЦД 2, проте порушення секреції інсуліну починається задовго до моменту установлення діагнозу – ще при предіабетичному рівні глікемії [11]. Імовірність розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень значно зростає не тільки при явному захворюванні, але і на стадії предіабету [12]. Вже на стадії порушення толерантності до глюкози (ПТГ) частота ураження коронарних і мозкових артерій атеросклерозом істотно вище, ніж при нормоглікемії [13]. Щорічно приблизно у 10 – 12 % осіб з ПТГ розвивається ЦД 2, а глікемія натще більше 5,6 ммоль / л підвищує ризик переходу ПТГ у ЦД 2 у 3,3 раза [14].

За результатами проспективного клінічного дослідження Heart Outcomes Prevention Evaluation, спостерігається взаємозв'язок рівня HbA1c з відносним ризиком розвитку ускладнень з огляду на стать і вік обстежуваних, також було встановлено, що хронічна гіперглікемія є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ЦД 2 [10].

ІР є ключовою ланкою в патогенезі ЦД 2, атеросклерозу, АГ, синдрому склерокістозних яєчників і інших захворювань. ІР – незалежний фактор ризику розвитку дисліпідемії, системного запалення та оксидантного стресу [15]. Опубліковані результати клінічних і експериментальних досліджень свідчать про те, що ІР викликає порушення фізіологічних механізмів вазодилатації. Вплив інсуліну на ендотелій судинної стінки опосередковується його власними рецепторами і реалізується через багатоступеневу систему проведення сигналу, пов'язану з підвищенням синтезу оксиду азоту (NO). У пацієнтів з АГ і супутнім ЦД 2 в умовах ІР значно знижується індукована NO-ендотеліязалежна вазодилатація [5].

Дані авторів [16] свідчать, що гіперінсулінемія корелює з іншими факторами ризику, такими як підвищений індекс маси тіла (ІМТ), ожиріння абдомінального типу, АГ,

збільшення вмісту тригліцеридів, розвиток серцево-судинних захворювань.

Численні дослідження показують, що інтерлейкіновий дисбаланс у пацієнтів з АГ і ЦД 2 більшою мірою пов'язаний з підвищеними ризиками кардіометаболічних ускладнень. Перелік відомих інтерлейкінів з року в рік продовжує поповнюватися: прозапальні інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-12), протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13), важливо визначити їх роль в патогенезі розвитку ЦД 2 та АГ [8]. Вважають, що в результаті активності каскаду прозапальних цитокінів спостерігається накопичення жиру в адипоцитах, печінці, м'язах, β -клітинах підшлункової залози одночасно з посиленням ліполізу і розвитком ІР адипоцитів [5]. За результатами Фремінгемського дослідження було встановлено, що навіть після коригування даних за віком, схильністю до паління, рівнем артеріального тиску і вмістом загального холестерину (ЗХ) у крові наявність ЦД підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у чоловіків на 66 %, у жінок на 23 % [17]. Дослідження по стратифікації ризику у пацієнтів з АГ і ЦД 2, проведене в Україні, показало, що майже половина з них мають дуже високий 4-річний ризик кардіоваскулярних ускладнень, які характеризуються підвищеним артеріальним тиском і наявністю супутніх патологічних змін [11]. В експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що наявність ЦД 2 негативно впливає на функцію міокарда, навіть при відсутності атероматозних уражень коронарних судин. Кардіальні порушення при ЦД 2 протікають у вигляді серцевої недостатності і субклінічних порушень скорочувальної здатності міокарда. Дані дослідження дали можливість припустити, що ЦД 2 є причиною розвитку специфічної кардіоміопатії [18].

У звіті експертів Національної освітньої програми по холестерину в США [19] пацієнти з ЦД 2 за ступенем ризику розвитку ускладнень і, відповідно, по стратегії гіполіпідемічної терапії порівняні до хворих, які мають ІХС. Це положення внесено і в Європейські рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань [17].

Оцінка чинників ризику ІХС при ЦД проведена у дослідженні UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) – найбільшому проспективному спостереженні

щодо ЦД 2. Після коригування даних за статтю і віком виявилось, що факторами ризику ІХС при ЦД є (в порядку значущості) підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), підвищення артеріального тиску, куріння, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищення рівня HbA1c [20].

Коморбідні АГ і ЦД 2 в структурі метаболічного синдрому

АГ і ЦД 2 є компонентами метаболічного синдрому, тому часто протікають на тлі ожиріння [5].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що у переважної більшості хворих на ЦД 2 відзначається надмірна маса або ожиріння. Так, при ожирінні I ступеня ризик ЦД 2 збільшується в 2 рази, II ступеня – у 5 разів, III ступеня – більш ніж в 10 разів [21].

Давно відомо, що жирова тканина людини підрозділяється на буру і білу, кожна з яких наділена певними функціями. Бура жирова тканина ідентифікується у шийній, надключичній, паховій і паравертебральній ділянках у дорослих людей і є основним депо термогенезу і витрати енергії [21]. Всі процеси регулювання ліполізу в ній здійснюються під дією симпатичної нервової системи, через активацію β -адренергічних рецепторів і їх сигнальні шляхи.

В даний час біла жирова тканина розглядається як ендокринний орган, який синтезує велику кількість гормонів жирової тканини – адипокінів і біологічно активних речовин, більшість з яких порушують передачу інсулінового сигналу і викликають ІР [22]. Ця сполучна тканина є основним місцем зберігання надлишку енергії, що виформовується з їжі. Білу жирову тканину додатково поділяють відповідно до розподілу в організмі на вісцеральну жирову тканину та підшкірну [23].

У дослідженні [24] доведено, що абдомінальне вісцеральне відкладення жиру пов'язано з порушенням толерантності до глюкози і ІР незалежно від маси тіла. Останнім часом пошук нових адипоцитокінів та їх метаболічних впливів – основна тема в дослідженні ожиріння. Відомо, що всі адипокіни мають свої індивідуальні ефекти на метаболічні процеси в організмі (таблиця).

Встановлено, що у вісцеральній жировій тканині спостерігається підвищена секреція біологічно активних пептидів і гормонів, які

підсилюють ІР, такі як фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), резистин, ретинолов'язуючий протеїн-4 (РЗП-4), вісфатин, ІЛ-6 та ін., але одночасно виникає екскреція гормонів адипонектину, оментину та гліпікану-3, які знижують прояви ІР [5].

Вплив генетичного поліморфізму на розвиток і прогресування інсулінорезистентності

У формуванні ІР виділяють два шляхи розвитку: спадковий і набутий [6, 24]. Дані клінічних і експериментальних досліджень свідчать, що одним з ключових факторів розвитку і прогресування ІР є генетичний одонуклеотидний поліморфізм ряду генів-кандидатів [3, 18].

Чутливість периферичних тканин до інсуліну визначається наявністю специфічних рецепторів (IRS-1, IRS-2), які опосередковують стимулюючий вплив інсуліну на утилізацію тканинами глюкози за участю глюкозних транспортерів і запускають спектр клітинних реакцій [20]. На сучасному етапі доведено, що поліморфізм IRS-1, IRS-2 та інших генів, відповідальних за синтез білкових молекул, що беруть участь у трансдукції біологічного сигналу інсуліну, супроводжується різним ступенем вираженості рецепторної резистентності [10]. Встановлено, що поліморфізм інсулінового рецептора IRS-2 асоційований з розвитком ІР [5].

Авторами [12] встановлено, що рецептор до сульфонілсечовини, який кодується зазначеним геном на 11p15.1 хромосомі, є компонентом АТФ-залежного каналу транспорту іонів калію. Цей канал регулює секрецію інсуліну β -клітинами шляхом зміни мембранного потенціалу. Наслідком зазначених процесів є зниження мембранного потенціалу, збільшення надходження іонів кальцію в клітину, що сприяє збільшенню секреції гранул з інсуліном.

У ряді робіт встановлено, що продукт гена мРНК інсуліноподібного фактора росту (IGF2BP2) утворює комплекс з мРНК гена IGF2 і впливає на підвищення рівня інсуліну через дві години після прийому глюкозолерантного тесту (ГТТ), а також сприяє зниженню показника НОМА-ІР [19].

Активно вивчається участь поліморфізму генів адипокінів у розвитку ІР. Так, встановлено, що одонуклеотидна заміна T45G (rs2241766) у другому екзоні гена адипонектину (AdipoQ) асоційована з ІР, порушенням

Функція адипокінів і їх роль в обміні речовин

Адипоцитокіни	Місце синтезу	Метаболічні ефекти
Адипонектин	Адипоцити вісцеральної жирової тканини, плацента під час вагітності, кардіоміоцити	Регулює енергетичний гомеостаз і надає протизапальний і антиатерогенний ефекти, пригнічуючи адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин судин і гальмівний вплив на обумовлену ростовим фактором проліферацію клітин гладких м'язів у судинній стінці. Бере участь у регуляції енергетичного обміну в клітині внаслідок окиснення жирних кислот. Рівень адипонектину пов'язаний з ІР, а також з ризиком розвитку ЦД 2. Бере участь у регуляції обміну глюкози і жирів. Пригнічує секрецію ФНП- α , ІЛ-6
Лептин	Адипоцити	Надає анорексигенну дію (пригнічує апетит). Зниження концентрації лептину веде до розвитку ожиріння. Підвищує чутливість клітин печінки і м'язової тканини до дії інсуліну. Розглядається в якості одного з факторів патогенезу ЦД 2
Резистин	Адипоцити	Підвищується в плазмі крові осіб, які страждають ожирінням. Індукує дисфункцію ендотелію, бере участь у патогенезі атеросклерозу
Вісфатин	Адипоцити (вісцеральна жирова тканина)	Зменшує рівні глюкози у крові, діючи як інсуліноподібний гормон
Оментин	Адипоцити (вісцеральна жирова тканина, підшкірна жирова тканина)	Попереджає прогресування атеросклерозу шляхом впливу на ендотелій судин. Зниження рівня оментину асоційоване зі збільшенням ступеня ожиріння й ІР
РЗП-4	Печінка, адипоцити	Зниження рівня експресії транспортера глюкози GLUT4 призводить до збільшення рівня синтезу РЗП-4 в жировій тканині. Збільшення концентрації РЗП-4 в сироватці крові людини пов'язано з ІР, розвитком ЦД 2 і такими клінічними проявами МС, як ожиріння, непереносимість глюкози, дисліпідемія та АГ. Концентрація РЗП-4 в плазмі крові людини може бути використана в якості маркера нефропатії і ССЗ у пацієнтів, які страждають на ЦД 2

глюкозотолерантності та високим рівнем ліпопротеїдів і загального холестерину в крові [1]. У мишей з інактивованими рецепторами до адипонектину (AdipoR1 і AdipoR2) спостерігали підвищення рівня тригліцеридів і розвиток запалення та окисного стресу [19]. Це призводило до стану ІР і несприйнятливості до підвищення концентрації глюкози [25, 26].

В одиничних клінічних і експериментальних дослідженнях встановлена асоціація розвитку ІР з носійством генотипу R-223R гена рецептора до лептину, генотипу G-75G гена аполіпопротеїну А1 і наявністю певних поліморфних варіантів гена резистину генотипу С-180С [8].

З огляду на багатокомпонентність генетичних порушень, які призводять до формування ІР, необхідно провести комплексні і багатофакторні дослідження генетичної природи ІР, враховуючи вплив факторів зовнішнього середовища, таких як висококало-

рійне харчування та низька фізична активність, які сприяють максимальному прояву генетичної схильності до ІР у фенотипі.

Висновки

Встановлено, що патогенетичні механізми, що обумовлюють розвиток АГ, ІР та ЦД 2 призводять до прогресування захворювань і розвитку ускладнень. Супутнє ожиріння, у пацієнтів з АГ і ЦД 2 є фактором прогресування метаболічних порушень, ІР, активації маркерів імунного запалення та атерогенезу. В свою чергу, вісцеральне ожиріння сприяє дисбалансу продукції адипоцитокінів, що веде до ланцюга патофізіологічних порушень в організмі. Дисбаланс адипоцитокінів ускладнює перебіг ЦД 2 і погіршує показники вуглеводного обміну. Розвиток ІР характеризується полігенною природою, обумовленою поліморфізмом генів. Відомо більше 20 генів-кандидатів для ІР, серед них гени, що беруть участь у регуляції метаболізму глюкози, ліпідів, а також гени гормонів жирової

тканини. Таким чином, комплексний підхід до вивчення генетичних предикторів у формуванні поєднаних АГ і ЦД 2 та безпо-

середньо ІР може сприяти підбору більш точної терапевтичної тактики у пацієнтів з АГ і ЦД 2.

Список літератури

1. Sang H.C., Ji W.B., Eun S.K. Gender differences in hypertension control among older korean adults: korean social life, health, and aging project // J. Prev. Med. Public. Health. 2015. Vol. 48. P. 20.
2. Zhang H., Mo X., Hao Y. Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular disease: a meta-analysis // BMC Medical Genetics. 2012. Vol. 13. P.40.
3. Horr S., Nissen S. Managing hypertension in type 2 diabetes mellitus // Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Jun. Vol. 30 (3). P.445–454.
4. Nasser M.R. Association of adiponectin gene polymorphism (pT45G) with acute coronary syndrome and circulating adiponectin levels // Angiology. 2012. Vol. 64 (4). P. 257–265.
5. Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes // Am. J. Med. Sci. 2012; Jan. Vol. 3 (1). P. 13–16.
6. Wu J., Liu Z., Meng K., Zhang L. Association of adiponectin gene (ADIPOQ) rs2241766 polymorphism with obesity in adults: a meta-analysis // PLoS One. 2014. 16 April.
7. Nibouche W.N., Biad A. Arterial hypertension at the time of diagnosis of type 2 diabetes in adults // Ann. Cardiol. Angeiol, Paris. 2016. Jun. Vol. 65 (3). P. 152–158.
8. Hanis C.L., Redline S., Cade B.E. Beyond type 2 diabetes, obesity and hypertension: an axis including sleep apnea, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and aortic stiffness among Mexican Americans in Starr County, Texas // Cardiovasc. Diabetol. 2016; Jun. Vol. 8 (15). P. 86.
9. Khalyfa A., Mutskov V., Carreras A. et al. Sleep fragmentation during late gestation induces metabolic perturbations and epigenetic changes in adiponectin gene expression in male adult offspring mice // Diabetes. 2014. Vol. 63 (3230). P. 41.
10. Gerstein H.C., Pogue J. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis // Diabetologia. 2005. Vol. 48 (9). P. 1749–1755.
11. Медико-демографічна ситуація та основні показники медичної допомоги населенню в регіональному аспекті: 2012 рік / МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». К., 2013. С. 190.
12. De Cosmo S., Viazzi F., Piscitelli P. AMD-Annals Study Group Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes // J. Hypertens. 2016; Jul. P. 21.
13. Королюк О.Я., Радченко О.М. Прогностичне значення критеріїв метаболічного синдрому у хворих на ІХС із вперше виявленою гіперглікемією // Практикуючий лікар. 2013. № 4. С. 46–50.
14. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання : Методичні рекомендації Робочої групи Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України з метаболічного синдрому, діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. К.: Асоціація кардіологів України, 2014. С. 40.
15. Cai R., Yuan Y., J. Sun et al. Statins worsen glycemic control of T2DM in target LDL-c level and LDL-c reduction dependent manners: a meta-analysis // Expert Opin, Pharmacother. 2016; Aug. P. 4.
16. Razavian N., Blecker S., Schmidt A.M. Prediction of type 2 diabetes from claims data and analysis of risk factors // Big Data. 2015. Vol. 3 (4). P. 277–287.
17. Chung H-F, Long K.Z., Hsu C-C. Adiponectin gene (AdipoQ) polymorphisms correlate with the progression of nephropathy in Taiwanese male patients with type 2 diabetes // Diabetes research and clinical practice. 2014. Vol. 105 (2). P. 261–270.
18. Gui M-H., Li X., Jiang S-F. Association of the adiponectin gene rs1501299 G>T variant, serum adiponectin levels, and the risk of coronary artery disease in a Chinese population // Diabetes research and clinical practice. 2012. Vol. 97 (3). P. 499–504.
19. Cha S.A., Yun J.S., Lim T.S. Hypoglycemia and cardiovascular or all-cause mortality in patients with type 2 diabetes // Diabetes Metab. J. 2016; Jun. Vol. 40 (3). P. 202–210.

20. Yaghoobkar H., Lotta L.A., Tyrrell J. Genetic evidence for a link between favorable adiposity and lower risk of type 2 diabetes, hypertension, and heart disease // *Diabetes*. 2016; Aug. Vol. 65 (8). P. 2448–2460.
21. Mohammedi K., Woodward M., Hirakawa Y. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2016; Jul. P. 26–30.
22. Tureck L.V., Leite N., Souza R.L.R. AdipoQ single nucleotide polymorphism: Association with adiponectin and lipoproteins levels restricted to men // *Meta. Gene*. 2015. P. 98–104.
23. Savanelli M.C., Scarano E., Muscogiuri G. Cardiovascular risk in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? // *Endocrine*. 2016; Apr. Vol. 52 (1). P. 111–119.
24. Skau J.K., Nordin A.B., Cheah J.C. A complex behavioural change intervention to reduce the risk diabetes and prediabetes in the pre-conception period in Malaysia: study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. 2016. Vol. 17 (1). P. 215.
25. Oliveira C.S.V., Saddi-Rosa P., Crispim F. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic // *Brazilian subjects. Journal of diabetes and its complications*. 2012. Vol. 26 (2). P. 94–98.
26. Yao M., Wu Y., Fang Q. Association of ADIPOQ variants with type 2 diabetes mellitus susceptibility in ethnic Han Chinese from northeast China // *J. Diabetes Investig*. 2016. Vol. 7 (6). P. 205–210.

А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ КОМОРБИДНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

Рассмотрены особенности патогенетических механизмов сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. Данная патология потенцирует развитие микро- и макрососудистых осложнений, повышает кардиоваскулярный риск. Сопутствующее абдоминальное ожирение способствует дисбалансу адипоцитокинов, осложняет течение сахарного диабета 2-го типа и ухудшает показатели углеводного обмена. Развитие инсулинорезистентности характеризуется полигенной природой, обусловленной полиморфизмом генов. Сделан вывод, что комплексный подход к изучению генетических предикторов в формировании объединенных артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа и непосредственно инсулинорезистентности может содействовать подбору более точной терапевтической тактики у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, дисбаланс адипокинов, полиморфизм генов.

О.М. Bilovol, L.R. Bobronnikova

FEATURES OF PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT COMORBIDITY ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS 2 TYPE

In the article features of pathogenetic mechanisms of the combined course of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus are considered. This pathology potentiates the development of micro- and macrovascular complications, raises cardiovascular risk. Concomitant abdominal obesity contributes to the imbalance of adipocytokines, and complicates the course of type 2 diabetes, impairs carbohydrate metabolism. Insulin resistance development is characterized polygenic nature, caused by gene polymorphism. It was concluded that a comprehensive approach to the study of genetic predictors in the formation of combined hypertension and diabetes type 2 and insulin resistance may contribute directly to more precise selection of therapeutic tactics in patients with hypertension and diabetes type 2.

Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, adipokines imbalance, gene polymorphism.

Поступила 22.04.17

УДК 616.322-089.87-089.5-035

А.С. Журавлев, Н.О. Шушляпина*, Ю.В. Светличная*,
В.В. Колесниченко***

**Харьковский национальный медицинский университет*

***Одесский национальный медицинский университет*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ

Обследовано 60 человек с хроническим декомпенсированным тонзиллитом, разделенных на две группы: 30-ти была проведена тонзиллэктомия под общей анестезией и еще 30-ти – под комбинированным обезболиванием. Сравнивали течение интраоперационного периода и оценивали субъективные и объективные симптомы послеоперационного периода. Определяли уровень кортизола в крови больных до и после операции. Преимуществом тонзиллэктомии в условиях эндотрахеальной анестезии является использование интубационной трубки, что исключает риск попадания крови в дыхательные пути. Наличие адекватного доступа с использованием роторасширителя, отсутствие глоточного рефлекса, абсолютный контроль врача-анестезиолога за состоянием пациента позволяют выполнить все необходимые манипуляции в операционной области. Отсутствие болевых ощущений в ходе самого вмешательства позволяет сохранить уровень кортизола в пределах физиологической нормы, что способствует более быстрой репарации тканей.

Ключевые слова: тонзиллэктомия, общий наркоз, внутривенная седация, хронический декомпенсированный тонзиллит.

На сегодняшний день заболевания лимфоглоточного аппарата являются одной из самых распространенных патологий в медицине в целом и в оториноларингологии в частности. К одной из таких патологий относится хронический тонзиллит.

Проблема хронического тонзиллита в практической оториноларингологии до настоящего времени остается одной из актуальных, что подтверждается современными исследованиями отечественных и зарубежных авторов [1, 2]. Так, число зарегистрированных случаев хронического тонзиллита среди взрослого населения колеблется в пределах 15 – 32 % [3].

Больные с хроническим декомпенсированным тонзиллитом даже в случае настоятельной рекомендации врача и при абсолютных показаниях к оперативному лечению откладывают госпитализацию по причине страха предстоящего вмешательства. Больные из рассказов своих родственников, знакомых, отзывов в интернете проинформированы, что оперативное вмешательство на

небных миндалинах сопряжено с выраженными негативными ощущениями. Следствием этого является затягивание или даже отказ от хирургического лечения.

Считается, что стрессовые реакции больного появляются уже до начала операции и сохраняются в интра- и послеоперационном периоде в виде психоэмоционального возбуждения, невротических, тревожно-фобических расстройств, что может усиливать болевые ощущения [4].

Стрессорные факторы, действующие на организм, вызывают в нем цепь защитно-приспособительных реакций, заключающихся в изменении нервных, гормональных, метаболических и физиологических процессов [5]. Так, первоначально активируется симпатoadреналовая система, следствием чего является увеличение в крови содержания катехоламинов (адреналина и норадреналина). В настоящее время доказано, что при стрессе наряду с симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системами активируется и островковый аппарат

© А.С. Журавлев, Н.О. Шушляпина, Ю.В. Светличная, В.В. Колесниченко, 2017

поджелудочной железы, что проявляется резким повышением инкреции инсулина в результате гипергликемии. Таким образом, при реакции тревоги происходит избыточное образование катехоламинов, глюкокортикоидов, инсулина и торможение секреции других гормонов – гормона роста, половых и щитовидной желез [6, 7].

По данным многочисленных публикаций, в условиях стресса, который испытывает больной в предоперационном периоде, количество кортизола существенно повышается. Это приводит к торможению репаративной фазы воспалительного процесса, ингибированию образования фибробластов. Отмечается дегенерация коллагеновых волокон и уменьшение количества коллагена в соединительной ткани. Таким образом, заживление ран под влиянием избытка кортизола замедляется [8–10].

На протяжении многих лет ведется дискуссия о методах проведения тонзиллэктомии, однако единой точки зрения относительно выбора анестезиологического пособия нет [11]. Накоплен опыт использования различных методов анестезиологического пособия в разных странах. Так, в Европе уже давно используют эндотрахеальный наркоз для проведения таких оперативных вмешательств, как тонзиллэктомия, обеспечивающий психофизиологический комфорт и снижение эмоциональной нагрузки как на пациента, так и на медперсонал [12]. Вероятность наличия у пациента различного рода коагулопатии, аномально расположенных сосудов, а также повышенный риск возникновения кровотечения указывают на необходимость создания полноценного обзора операционного поля, визуализация которого возможна при проведении только общего обезболивания.

Целью данного исследования явилась сравнительная характеристика различных методов обезболивания при проведении тонзиллэктомии (эндотрахеальный наркоз и местная анестезия с применением внутривенной седации) с учетом особенностей течения пред- и послеоперационного периода.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 60 пациентов, которые были прооперированы в ЛОР-клинике ХНМУ с марта по декабрь 2016 года. Первую группу составили 30 больных, прооперированных под общей анестезией с применением ингаляционного анестетика (севоран) и миорелак-

сантов, вторую группу – 30 больных, прооперированных под комбинированной анестезией (местная анестезия с добавлением внутривенной седации – пропофол 5 мг/кг). Варьируя дозу гипнотика, в данном случае пропофола, можно проводить седацию с сохранением сознания и контакта врача с больным, что позволяет пациенту выполнить соответствующие действия (открыть рот, ответить на вопрос). У всех больных имел место хронический декомпенсированный тонзиллит, установленный на основании субъективных, объективных, лабораторных и инструментальных методов исследования, подтверждающих степень декомпенсации процесса. Принималось во внимание наличие следующих субъективных симптомов: частые ангины (97 %), периодическая боль в глотке (100 %), неприятный запах изо рта (73 %), першение в глотке (86 %), чувство инородного тела в глотке (80 %), боль в области сердца (53 %), боль в суставах (76 %). Объективные симптомы характеризовались наличием казеозных пробок в лакунах миндалин (93 %), гиперемией передних дужек (признак Гизе, 86 %), отечностью в углу между дужками (признак Зака, 83 %), валикообразным утолщением края дужек (признак Преображенского, 76 %), рубцовым сращением миндалин с передней или задней дужкой (86 %), длительной субфебрильной температурой (60 %), увеличением регионарных лимфатических узлов (90 %). Из лабораторных и инструментальных методов исследования принимались во внимание повышение уровня АСЛ-О (у 33 % больных), СРБ (40 %), уровня сиаловых кислот (у 43 %), УЗИ небных миндалин (93 % – лимфаденопатия, кисты небных миндалин). Всем больным неоднократно был проведен курс консервативной терапии на догоспитальном этапе: у 70 % больных применялось промывание лакун миндалин, у 30 % использовалось вакуумное промывание лакун миндалин с помощью аппарата «Тонзиллор».

Во время проведения оперативного вмешательства оценивали доступность операционного поля, выраженность глоточного рефлекса, психоэмоциональное состояние больного и оперирующего врача, используя шкалу тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory – STAI) [13], длительность операции. Кроме того, выраженность интраоперационной кровопотери определяли на

основании массы взвешенных хирургических тампонов и салфеток до и после их использования, принимая за константу, что 1 мл крови имеет массу 1 г [14, 15], а также по объему аутокрови, собранной в мерные емкости во время оперативного вмешательства в обеих обследованных группах больных.

В послеоперационном периоде принимали во внимание наличие следующих субъективных симптомов: длительность, характер и интенсивность боли в глотке, затруднение при открывании рта, чувство распирания в глотке, иррадиацию боли в уши, гиперсаливацию, изменение голоса, наличие кашля, тошноты рвоты, першения в глотке, слабость и головокружение.

Для оценки интенсивности боли использовали 5-балльную визуально-аналоговую шкалу, где 1 – отсутствие боли, 2 – слабо выраженная боль, 3 – умеренно выраженная, 4 – сильная боль, 5 – дискомфорт. Также у всех больных в послеоперационном периоде оценивали репаративный процесс послеоперационной области. Для этого учитывали время появления и регресса фибринозного налета, состояние небных дужек и язычка, температурную реакцию, увеличение регионарных лимфоузлов. Принимали во внимание количество использования обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде в соответствии с продолжительностью болевого синдрома.

Оценивали уровень кортизола в крови больных до и после операции. Для этого использовали метод ECLIA (иммунохимический анализатор с электрохемилюминесцентной детекцией).

Результаты и их обсуждение. При оценке психоэмоционального состояния по данным шкалы тревоги Спилбергера у 66 % больных второй группы отмечали выраженную, а у 44 % умеренную тревожность из-за предстоящей операции. У 23 % больных наблюдалось повышение артериального давления до $(145 \pm 3/85 \pm 2)$ мм рт. ст., у 36 % больных – наличие тахикардии, у 49 % больных – появление озноба. Пациенты первой группы, которым была предложена общая анестезия, проявляли эмоциональную стабильность, и лишь 13 % больных проявляли умеренную тревожность. Это подтверждено исследованием уровня кортизола в крови больных до операции. Отмечалось повышение кортизола до (664 ± 12) нмоль/л в первой группе у 23 % (7 из 30 человек) и во второй группе у 63 % (19 из 30 человек).

В результате проведенных исследований установлено, что имеются различия в проведении оперативного вмешательства при использовании общей и комбинированной анестезии (табл. 1).

Из данных табл. 1 следует, что доступность операционного поля в первой группе отмечалась в 97 % случаев. Это связано с ис-

Таблица 1. Субъективная и объективная оценка проведения тонзиллэктомии с применением общей и комбинированной анестезии

Параметры	Первая группа (общая анестезия)	Вторая группа (комбинированная анестезия)
Доступность операционного поля	97 % наличие адекватного доступа в связи с установленным роторасширителем и отсутствием глоточного рефлекса	36 % затруднение доступа из-за наличия глоточного рефлекса, гиперсаливации, увеличенного языка
Степень интраоперационной кровопотери, мл	143±3,8	122±4,2
Методы остановки кровотечения	Марлевые тампоны 100 %, кровоостанавливающие средства 100 %, электрохирургическая коагуляция (Надія 4) 80 %	Марлевые тампоны 100 %, кровоостанавливающие средства 83 %, электрохирургическая коагуляция 16 %
Психоэмоциональное состояние больного	Удовлетворительное	Тревога, напряжение, беспокойство 67 %
Психоэмоциональное состояние оперирующего врача	Удовлетворительное	67 % напряжение в связи с беспокойным поведением больного, наличием затрудненного доступа к операционному полю
Длительность операции, мин	30–45	20–30

пользованием роторасширителя, который подбирался в соответствии с анатомо-физиологическими особенностями полости рта глотки. При комбинированной анестезии у 11 больных (36 %) из 30 отмечались определенные трудности. Так, глоточный рефлекс отмечался у 8 больных (26 %), гиперсаливация – у 2 (6 %), наличие увеличенного языка – у одного больного (3 %). Выраженность интраоперационной кровопотери на основании массы взвешенных хирургических тампонов и салфеток практически не различалась в группах и составляла ($143 \pm 3,8$) мл в первой группе и ($122 \pm 4,2$) мл во второй. Для остановки кровотечения в обеих группах наблюдения использовались ватно-марлевые тампоны, кровоостанавливающие средства местного действия в 100 % – первая группа и в 83 % – вторая. Использование электрохирургической коагуляции (Надія 4) в первой группе отмечалось в 80 % случаев, во второй – в 16 %. Во второй группе, несмотря на проводимое обезболивание, в 46 % случаев (14 из 30 больных) отмечалось беспокойство, напряжение, тревога во время операции, что вызывало психоэмоциональное напряжение оперирующего врача. При оценке времени проводимой операции было выявлено, что

при общей анестезии длительность вмешательства в среднем была на 15–20 мин больше, чем при комбинированной, что обусловлено временем интубации, установкой роторасширителя и экстубацией больного.

В послеоперационном периоде при оценке субъективных симптомов было выявлено, что пациенты второй группы в 13 % случаев отмечали слабо выраженную боль во время операции, а 23 % – в ранний послеоперационный период. В первой группе 26 % больных указывали на появление умеренно выраженной боли в глотке к вечеру после тонзиллэктомии. Болевой синдром сохранялся от 5 до 9 суток в обеих группах. Оценка его интенсивности по ВАШ (табл. 2) у больных второй группы была более выраженной; в первые сутки 76 % пациентов оценивали ее как сильную, 24 % как умеренную. В первой группе сильную боль отмечают 26 % больных, умеренную – 64 % и слабо выраженную – 10 %.

Наличие таких симптомов, как чувство распирания, давления в глотке при общей анестезии у 11 больных из 30 отсутствует, а у остальных 19 пациентов длится меньше, чем у больных с комбинированной анестезией (до 4 – 5 суток). Затруднения открытия рта у больных второй группы после тонзиллэкто-

Таблица 2. Количество больных первой и второй групп с визуально-аналоговой шкалой интенсивности болевого синдрома после тонзиллэктомии, %

Период, сут	Интенсивность болевого синдрома				
	отсутствует	слабо выраженная	умеренно выраженная	сильная	дискомфорт
<i>Первая группа</i>					
Операция	–	–	–	–	–
Ранний послеоперационный период	74		26		
1-е		10	64	26	
2-е		7	83	10	
3-и		50	50		
4-е		50	50		
5-е		90	10		
6-е		23			77
7-е и более					100
<i>Вторая группа</i>					
Операция	86	13			
Ранний послеоперационный период	77		23		
1-е			24	76	
2-е			57	43	
3-и		34	33	33	
4-е		40	60		
5-е		40	60		
6-е		43			57
7-е и более		13			87

мии наблюдаются у 100 % больных, длительностью от 2 до 4 суток. В первой группе наблюдения у 16 % данный симптом отсутствует. Иррадиацию боли в уши, гиперсаливацию отмечают больные от 1 до 5 суток в обеих группах. В первой группе 66 % больных отмечают кашель и 44 % – першение в глотке, что связано с особенностью применения эндоларингеальной анестезии. После комбинированного наркоза кашель наблюдался только у 6 из 30 больных (20 %), а першение в глотке – у 80 %. Больные второй группы в 23 % случаев (7 человек) отмечали тошноту в раннем послеоперационном периоде, а у 6 % (2 больных) была рвота с кровью. Данные симптомы возникли в связи с заглатыванием крови больным во время проводимой операции. Тошнота, рвота отсутствовали у больных первой группы наблюдения. Слабость и головокружение отмечали больные обеих групп, однако длительность этих симптомов после комбинированной анестезии была больше.

В послеоперационном периоде наличие объективных симптомов оценивалось по времени образования фибринозного налета (табл. 3). Так, в первые сутки фибринозный налет появлялся в 93 % случаев в первой группе и в 66 % во второй группе, а на 2-е сутки – соответственно в 7 и 34 % случаев. Начало регресса фибринозного налета у 22 пациентов из 30 (73 %) первой группы отмечалось на 6-е сутки, у 53 % больных второй

группы – на 7-е сутки. Длительность субфебрильной температуры у больных первой группы варьировала от 2–4 суток (43; 23 % соответственно) и у 10 % (трое больных) до 5 суток. Во второй группе длительность субфебрильной температуры составляла четверо суток у 66 % больных и у 3 % температурная реакция сохранялась до 8 суток.

Дефект небных дужек после тонзиллэктомии выявлен в 6 % случаев во второй группе. Проявление реактивных явлений в виде отека небных дужек и язычка имело место у 66 % больных второй группы, в то время как в первой группе этот симптом наблюдался у 43 % больных. В обеих группах наблюдения у 100 % больных отмечалось увеличение регионарных лимфоузлов (табл. 4).

При оценке количества использованных обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде выявлено, что за период пребывания в стационаре после тонзиллэктомии во второй группе 56 % больных (17 чел.) использовали 7 ампул обезболивающего, 23 % (7 чел.) – 6 ампул и 21 % (6 чел.) – 5 ампул. После общей анестезии 6 ампул обезболивающего использовали 11 больных (36 %), 5 ампул – 13 больных (43 %), остальные 6 больных (21 %) – до 4 ампул.

После тонзиллэктомии с использованием комбинированной анестезии отмечалось повышение уровня кортизола в крови у 63 % больных до (777 ± 16) нмоль/л, что корре-

Таблица 3. Количество больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом первой и второй групп после тонзиллэктомии с объективными симптомами, %

Период, сут	Фибринозный налет		Длительность субфебрильной температуры
	появление	очищение	
<i>Первая группа</i>			
1-е	93		100
2-е	7		43
3-и			23
4-е			23
5-е			11
6-е			
7-е и более			
<i>Вторая группа</i>			
1-е	66		100
2-е	33		13
3-и			9
4-е			66
5-е		20	6
6-е		27	3
7-е и более		53	3

Таблица 4. Количество больных первой и второй групп с объективными симптомами в послеоперационном периоде, %

Признак	Первая группа	Вторая группа
Состояние небных дужек (сохранены/дефект)	100	94/6
Отек небных дужек и язычка	43	66
Увеличение регионарных лимфатических узлов	100	100

лирует с выраженным болевым синдромом у этой группы. При общем наркозе показатели сохранялись в пределах физиологической нормы.

Выводы

Установлено, что проведение оперативного вмешательства с использованием общей анестезии имеет ряд преимуществ как в интра-, так и в послеоперационном периоде.

Так, в условиях эндотрахеальной анестезии исключается риск попадания крови в дыхательные пути. Абсолютный контроль врача-анестезиолога за состоянием пациента, наличие адекватного доступа с использованием ротаторасширителя и отсутствие плоточного рефлекса позволяют выполнить все необходимые манипуляции в операционной области. Значительным преимуществом применения общей анестезии являлась психоэмо-

циональная сохранность, которая обеспечивалась пациенту в пред- и послеоперационном периоде, в отличие от больных, которым применялся комбинированный метод обезболивания. Отсутствие болевых ощущений в ходе самого вмешательства позволяет сохранить уровень кортизола в пределах физиологической нормы, что способствует более быстрой репарации тканей в виде появления и очищения фибринозного налета.

Использование общей анестезии позволяет снизить риск возникновения осложнений, связанных с кровотечением. Особенностью общей анестезии является удлинение оперативного вмешательства в среднем на 15–20 мин по сравнению с комбинированным методом обезболивания. Это обуславливает длительное пребывание пациента в условиях искусственной вентиляции легких.

Список литературы

1. Дидиченко Ю.А. Применение препаратов растительного происхождения в послеоперационном периоде у больных хроническим тонзиллитом // Журнал ушных, носовых, и горловых хвороб. 2010. № 6. С. 49–53.
2. Akgun D., Seymour F.K., Qayyum A. et al. Assessment of clinical improvement and quality of life before and after Tonsillectomy // J. Larygol. Otol. 2008. Vol. 20. P. 1–4.
3. Полякова Т.С., Полякова Е.П. Хронический тонзиллит: диагностика, лечение, профилактика // Рус. мед. журнал. 2004. Т. 12, № 2. С. 53.
4. Овсянников В.Г. Патологическая физиология, типовые патологические процессы: Учеб. пособие. Ростов, 1987. 192 с.
5. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. Актуальные проблемы патофизиологии (избр. лекции) / под ред. Б.Б. Мороза. М.: Медицина, 2001. С. 354–389.
6. Меркулова Е.П., Курек В.В., Мазаник О.А., Чанчикова М.В. Тонзиллэктомия под общей анестезией у детей: метод. рекомендации. Минск: БГМУ, 2010. 28 с.
7. Калужный Д.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. М.: Медицина, 1984. С. 215.
8. Дарбинян Т.М., Баранова Л.М., Григорьянц Р.Г., Ярустовский М.Б. Нейровегетативное торможение как компонент общей анестезии // Анестезиология и реаниматология. 1983. № 2. С. 3–9.
9. Судаков К.В. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия: Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / под ред. К.В. Судакова, В.И. Петрова. Волгоград, 1997. С. 80–89.
10. Stratakis C.A., Chrousos G.P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1995. Vol. 771. P. 1–18.

11. Гологорский Н.А. Гриненко Т.Ф., Макарова Л.Д. К проблеме адекватности общей анестезии // Анестезиология и реаниматология. 1988. № 2. С. 3–6.
12. Назаров И.П., Волошенко Е.В., Островский Д.В., Пругов П.В. Антистрессовая защита в анестезиологии и хирургии. Красноярск, 2000. 252 с.
13. Spielberg C.D. Measuring anxiety, anger, depression, and curiosity as emotional states and personality traits with the STAI, STAXI, and STPI. // M. Hersen, D.L. Segal, & M. Hilsenroth (Eds.), Comprehensive Handbook of Psychological Assessment. 2004. Vol. 2. P. 74–80.
14. Брюсов П.Г. Гемотрансфузионная терапия при кровопотере // Клиническая трансфузиология. – М: ГОЭТАР-МЕД, 1997. С. 197–213.
15. Брюсов П.Г. Острая кровопотеря: классификация, определение величины и тяжести // Военно-медицинский журнал. 1997. № 1. С. 46–52.

А.С. Журавльов, Н.О. Шушляпина, Ю.В. Світлична, В.В. Колісниченко
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ЗНЕБОЛЕННЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ
ТОНЗИЛЕКТОМІЇ

Обстежено 60 чоловік з хронічним декомпенсованим тонзилітом, які були розділені на дві групи: 30-ти була проведена тонзилектомія під загальною анестезією і 30-ти – під комбінованим знеболенням. При цьому порівнювали перебіг інтраопераційного періоду і оцінювали суб'єктивні й об'єктивні симптоми післяопераційного періоду. Оцінювали рівень кортизолу в крові хворих до і після операції. Перевагою тонзилектомії в умовах ендотрахеальної анестезії є використання інтубаційної трубки, що виключає ризик потрапляння крові в дихальні шляхи. Наявність адекватного доступу з використанням роторозширювача, відсутність глоткового рефлексу, абсолютний контроль лікаря-анестезіолога за станом пацієнта дозволяє виконати всі необхідні маніпуляції в операційній ділянці. Відсутність больових відчуттів у ході самого втручання дозволяє зберегти рівень кортизолу в межах фізіологічної норми, що сприяє швидшій репарації тканин.

Ключові слова: тонзилектомія, загальний наркоз, внутрішньовенна седация, хронічний некомпенсований тонзиліт.

A.S. Zhuravlev, N.O. Shushlyapina, Yu.V. Svetlichnaya, V.V. Kolesnichenko
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF METHODS OF ANESTHESIA DURING TONSILLECTOMY

60 people with chronic decompensated tonsillitis were operated and examined. The patients were divided into two groups: 30 patients underwent tonsillectomy with general anesthesia and 30 with the combined anesthesia. Compared the intraoperative period and the evaluation of subjective and objective symptoms of postoperative period. Evaluated cortisol level in blood of patients before and after surgery. The advantage of tonsillectomy under endo tracheal anesthesia is the use of an endotracheal tube, which prevents the entering of blood to the respiratory tract. Adequate access using gag, no pharyngeal reflex, absolute control anesthetist of the patient's condition allow surgeon to perform all the necessary manipulation of the operating area. The absence of pain during the intervention can save cortisol levels within the physiological norm that promotes faster tissue repair.

Keywords: tonsillectomy, general anesthesia, intravenous sedation, chronic decompensated tonsillitis.

Поступила 03.03.17

УДК 616.12-009.72-058.84-073

*В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, Е.П. Маслова, А.А. Жерновенков,
Н.А. Лисицкая*

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СОСУДИСТЫЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ БРОНХОКАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

45 больных хроническим обструктивным заболеванием легких со стабильной стенокардией получали комплексную терапию с включением амлодипина, а 19 больных дополнительно получали мельдоний + γ -бутиробетаин дигидрат (основная группа). Изучали показатели гемодинамики, динамику оксида азота, цитокинов, эндотелина-1, тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза. После лечения отмечалось снижение давления в легочной артерии и повышение процента фракции выброса, что сопровождалось снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли, агрегационной способности тромбоцитов, повышением уровня оксида азота. Положительная лабораторно-клиническая динамика была более выражена в основной группе, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: *хронические обструктивные заболевания легких, стабильная стенокардия, дисфункция эндотелия сосудов, бинарная метаболическая терапия.*

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) приводят к легочно-сосудистым нарушениям, в результате чего формируются ишемические проявления, характерные для стабильной стенокардии. То есть возникает кардиоваскулярный риск формирования в течение жизни функциональных, метаболических и структурных нарушений в сосудах больных с этой коморбидной патологией [1–4]. Известно, что эндотелиальная дисфункция сосудов – это нарушение взаимоотношений между факторами, поддерживающими гомеостаз сосудов, и регулируемыми функциями: тромбоцитарными, коагуляционными, воспалительными, оксидантными [5–8]. В условиях сниженного кровотока в сосудах миокарда возникает дефицит энергии и происходит накопление недоокисленных жирных кислот, которые разрушают клеточные мембраны. Снижение транспорта и окисления жирных кислот запускает альтернативный путь образования энергии [3, 9]. Литературные данные и наш клинический опыт свидетельствуют, что включение в терапию больных бронхолегочной патологией мельдония сопровождалось повышением уровня

оксида азота (NO), который регулирует свое влияние на сосудистую стенку и является медиатором NO-эргической стресс-лимитирующей системы [1, 3, 4, 9]. То есть мельдоний является донатором эндогенного NO, который снижает внутриклеточный уровень кальция и приводит к вазорелаксации. Кроме этого, мельдоний повышает уровень предшественника карнитина- γ -бутиробетаина. В последнее десятилетие был создан оригинальный комбинированный препарат – цитопротектор нового поколения мельдония дигидрат + γ -бутиробетаин дигидрат, который имеет свойства предшественника мельдония и широкие возможности оксида азота. Было доказано, что комбинация мельдония с γ -бутиробетаином дигидратом быстро и мощно влияет на NO-зависимые механизмы регуляции сосудистого гомеостаза, что открыло широкие возможности для использования его в клинике [1].

Таким образом, это лекарственное средство, на наш взгляд, в условиях дисфункции эндотелия снижает уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) и усиливает биосинтез NO, который обеспечивает вазорелаксацию коронарных

© В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек и др., 2017

артерий у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) со стабильной стенокардией.

Цель данной работы – оптимизация лечения больных ХОЗЛ со стабильной стенокардией напряжения с применением мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата.

Материал и методы. В Харьковской клинической больнице на железнодорожном транспорте № 2 в 2016–2017 гг. под нашим наблюдением находились 45 больных ХОЗЛ в сочетании со стабильной стенокардией III ФК в возрасте (61 ± 4) года. Больным 1-й группы (26 чел.) проводилась комплексная терапия, включающая амлодипин 10 мг, противовоспалительные, бронхолитические и муколитические лекарственные средства, при необходимости включали антибиотики. Больным 2-й (основной) группы (19 чел.) дополнительно к этой терапии назначали капикор® по 2 капсулы 2 раза в сутки. Обе группы больных ХОЗЛ были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-функциональной форме тяжести заболевания. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) оценивали с помощью ЭхоКГ, среднее давление в легочной артерии (СДЛА) – с помощью ДопплерЭхоКГ. Уровень ЭТ-1 и цГМФ определяли иммуноферментным методом. NO определяли модифицированным методом, предложенным О.Н. Ковалевой с соавт. [10]. Уровень интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-4, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) определяли иммуноферментным методом. Исследовали агрегацию тромбоцитов, при этом оценивали степень (%), время (мин) и скорость агрегации (% в мин). Оценку достоверности данных проводили с помощью критерия Стьюдента,

средние величины выражали в виде $M \pm m$. Статистически достоверной считалась разница по величинам показателя $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На фоне проводимой комплексной терапии с включением мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й отмечалось улучшение общего состояния, значительно уменьшились одышка, частота и продолжительность боли в сердце. Кроме того, уменьшилась слабость, недомогание. Отмечалось восстановление кривой ЭКГ до нормы. Подтверждением этого являются положительные изменения кардиогемодинамики, особенно во 2-й группе наблюдения. Показатели СДЛА и ФВ ЛЖ у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией представлены на рис. 1.

Положительные клинико-функциональные проявления сопровождались изменениями показателей цГМФ, ЭТ-1, NO (рис. 2).

До лечения в сыворотке крови больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией отмечалось повышение содержания ИЛ-1 β , ФНО- α и снижение уровня ИЛ-4, тогда как после лечения, особенно во 2-й группе наблюдения, имело место достоверное снижение ИЛ-1 β и повышение ИЛ-4, что представлено на рис. 3.

Наряду с этим, положительная лабораторно-клиническая динамика в обеих группах наблюдения сопровождалась снижением исходно повышенной функциональной активности тромбоцитов и улучшением кровообращения, что представлено на рис. 4.

Положительные изменения показателей гемодинамики и лабораторных исследований, результаты которых представлены на рис. 1–4, свидетельствуют о том, что эта комбинация

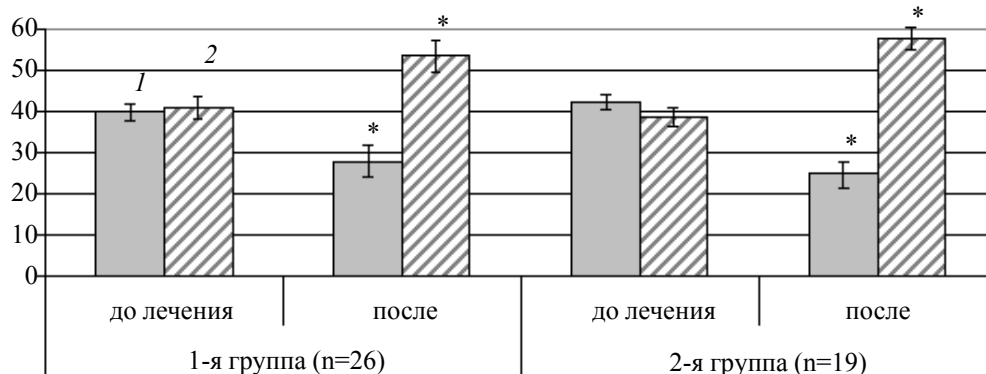


Рис. 1. Динамика СДЛА, мм рт. ст. (1) и ФВ ЛЖ, % (2), у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией под влиянием мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата;

* $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с данными до лечения.

Здесь и на рис. 2–4.

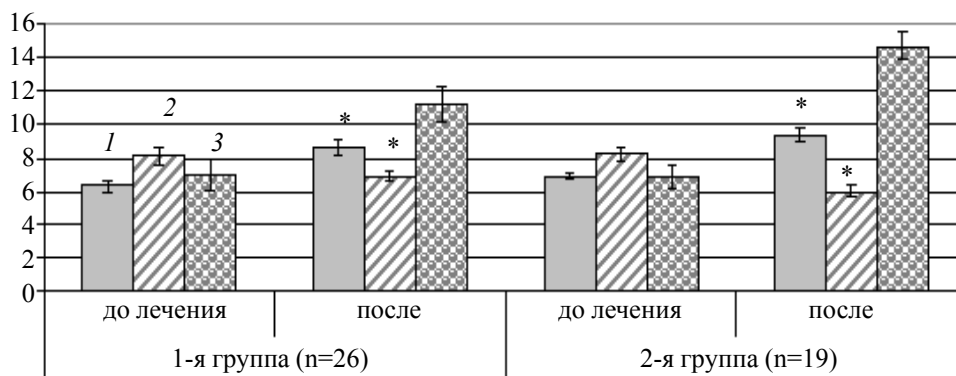


Рис. 2. Динамика показателей цГМФ, нмоль/л (1), ЭТ-1, пг/моль (2) и NO, кмоль/л (3) в сыворотке крови больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией под влиянием мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата

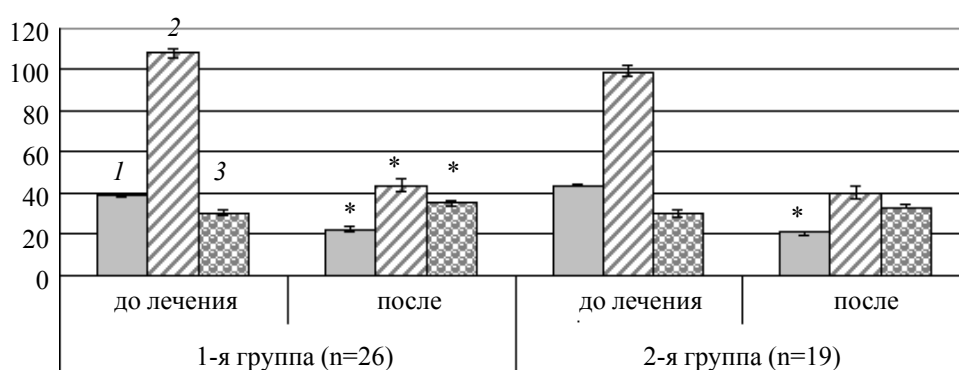


Рис. 3. Динамика ИЛ-1 β (1), ФНО- α (2), ИЛ-4 (3) в пг/мл в сыворотке крови больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией под влиянием мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата

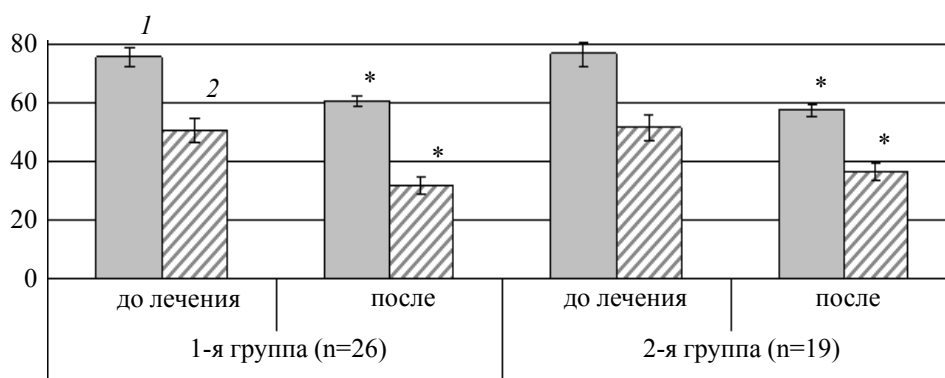


Рис. 4. Динамика показателей АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией под влиянием мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата:

1 – активность тромбоцитов, %; 2 – улучшение кровообращения, %/мин

лекарственных средств способствует восстановлению эндотелия сосудов у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией.

Таким образом, изложенное свидетельствуют в пользу того, что комплексная терапия с включением мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата свое влияние реализует через ме-

ханизмы стойкой вазорелаксации и иммуновоспалительного ответа у больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией напряжения.

Выводы

1. Включение мельдония + γ -бутиробетаина дигидрата в комплексную терапию больных ХНЗЛ со стабильной стенокар-

дией напряжения сопровождалось улучшением показателей гемодинамики и клинических проявлений заболевания, что связано с улучшением циркуляции крови в сосудах малого круга кровообращения и сердца.

2. Полученные положительные клинические и функциональные ответы на применение мельдония + γ -бутиробетаина дигид-

рата в комплексной терапии больных ХНЗЛ со стабильной стенокардией напряжения характеризуют его как средство коррекции коронарной недостаточности.

Перспективность исследования. Положительные клинические ответы дают возможность расширить спектр терапии больных ХНЗЛ с ишемией миокарда.

Список литературы

1. Новые возможности антиишемической терапии и восстановления функции эндотелия: материалы XVII Международной конференции «От патофизиологии к рациональной терапии в неврологии» / под ред. С.М. Кузнецовой. Трускавец, 2015. 37 с.

2. *Островський М.М., Герич П.Р.* До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ // Український пульмонологічний журнал. 2011. № 4. С. 19–24.

3. *Погорелов В.Н., Латогуз И.К.* Антиангинальный и антиишемический эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией // Клінічна та експериментальна патологія. IV національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю. Чернівці, 2004. Т. 3, № 2. Ч. 2. С. 506–509.

4. *Распутін Л.В.* Коморбідність неспецифічних захворювань органів дихання та серцево-судинної системи в практиці лікаря // Український пульмонологічний журнал. 2011. № 4. С. 25–27.

5. *Бичкова С.А.* Провідна роль фактора некрозу пухлин- α та трансформуючого фактора росту- β в прогресуванні системного запалення у хворих із поєднаною патологією // Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2016. С. 103–107.

6. *Билецкий С.В.* Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. 2008. № 2 (8). С. 36–41.

7. *Фуштей І.М., Гура Е.Ю.* Зв'язок ремоделювання міокарда лівого шлуночка та ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу // Вісник наукових досліджень. 2015. № 2. С. 7–12.

8. *Testa U., Pannitteri G., Condorelli G.L.* Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine // J. Cardiovasc. Med. 2008. № 9. P. 1190–1221.

9. *Калвиньш И.Я.* Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002. 39 с.

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

В.М. Погорелов, Н.Д. Телегіна, В.В. Брек, Є.П. Маслова, А.О. Жерновенков, Н.А. Лисицька ВПЛИВ ЗАСОБІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА СУДИННИЙ ГОМЕОСТАЗ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНОЮ БРОНХОКАРДІАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

45 хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів зі стабільною стенокардією отримували комплексну терапію з включенням амлодипіну, а 19 хворих додатково отримували мельдоній + γ -бутиробетаїн дигідрат (основна група). Вивчали показники гемодинаміки, динаміку оксиду азоту, цитокінів, ендотеліну-1, тромбоцитарно-судинного гемостазу. Після лікування відзначалося зниження тиску в легеневій артерії і підвищення відсотка фракції викиду, що супроводжувалося зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлини, агрегаційної здатності тромбоцитів, підвищенням рівня оксиду азоту. Отримана позитивна лабораторно-клінічна динаміка була більш виражена в основній групі, ніж в групі порівняння.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легенів, стабільна стенокардія, дисфункція ендотелію судин, бінарна метаболічна терапія.

V.N. Pogorelov, N.D. Telegina, V.V. Brek, E.P. Maslova, A.A. Zhernovenkov, N.A. Lisitskaya
**INFLUENCE OF METABOLIC THERAPY ON VASCULAR HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH
COMORBID BRONCHOCARDIAL PATHOLOGY**

The study involved 45 patients with chronic obstructive pulmonary disease with stable stenocardia treated by complex therapy. Including amlodipine (group of comparison) and 19 of them also were treated by meldonium + γ -butirotetain dihydrate (main group). There were studied hemodynamics, cytokine profile and changes of nitric oxide and platelet-vascular hemostasis. After treatment there was a decrease of pressure in pulmonary artery, increase percent of ejection fraction and accompanied by decrease in the level of endothelin-1, interleukin-1 β , tumor necrosis factor and platelets aggregation ability, increase of nitric oxide. Received positive clinical and laboratory dynamics were more in the main group than in the comparison one.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary diseases, stable stenocardia, endothelial dysfunction, binary metabolic therapy.*

Поступила 18.04.17

УДК 612-008.331.1:616.72-002-085:615.225:616.155.2

О.С. Хмель, В.В. Родіонова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ФУНКЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРОЗОМ

Обстежено 29 осіб, хворих на артеріальну гіпертензію II стадії в поєднанні з остеоартрозом колінних суглобів віком 40–65 років. Хворим призначалась антигіпертензивна терапія: амлодипін 5 мг та лізиноприл 5 мг 1 раз на добу per os протягом 10–14 днів. Проводили загальноклінічні дослідження. Для оцінки агрегаційної властивості тромбоцитів проводили оптичну агрегатометрію та ультраструктурне дослідження гранул тромбоцитів до та після лікування. Групу контролю склали 15 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю. У хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом в результаті лікування комбінацією лізиноприл 5 мг і амлодипін 5 мг ступінь агрегації тромбоцитів з АДФ, колагеном та тромбіном, а також фактор Віллебранда достовірно знижувалися, що свідчить про нормалізацію агрегаційної функції тромбоцитів і подальше зменшення ризику серцево-судинних подій. Отримані дані підтверджені також даними ультраструктурного аналізу тромбоцитів.

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, тромбоцити, антигіпертензивна терапія.*

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших захворювань у світі, яке може призводити до фатальних ускладнень [1]. Великі зусилля витрачаються на пошук найбільш адекватної терапії АГ з метою зниження ризику серцево-судинних катастроф та загальної смертності від серцево-судинних подій. Ряд великих досліджень присвячений саме вивченню впливу різних варіантів антигіпертензивної терапії на загальний кардіо-васкулярний ризик та органи-мішені. Зокрема, дослідження ASCOT достеменно підтвердило, що більшість пацієнтів літнього віку не досягають потрібних цифр при монотерапії та саме комбінована терапія є найбільш дієвою: рекомендується комбінація інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) з блокаторами кальцієвих каналів (БКК) [2]. Дослідженням ACCOMPLISH, що закінчилося в 2008 р., врешті визначено, що комбінована терапія у складі іАПФ і БКК є переважною та більш дієвою порівняно з комбінацією іАПФ та діуретиками у досліджуваних пацієнтів [3]. На сьогодні можна сказати, що комбінація іАПФ і БКК є найбільш рекомендованою у хворих з АГ, проте подальше вивчення впливу цієї ком-

бінації у хворих на АГ є необхідним і доцільним з оглядом на коморбідні стани та необхідність вживання ліків інших груп.

Серед країн Європи Україна посідає перше місце за смертністю внаслідок ускладнень АГ [4]. Також викликає занепокоєння той факт, що показники смертності хворих від серцево-судинних захворювань в працездатному віці в Україні в 3–5 разів перевищують аналогічні показники в інших європейських країнах, при цьому відмічається тенденція до зростання показників смертності [5].

З віком частота виникнення АГ зростає, при цьому все частіше супроводжується супутніми захворюваннями, в першу чергу патологією суглобів [6]. Так, в Європі, де існує проблема старіння населення (25,6 % становлять люди віком ≥ 55 років), остеоартроз вважається однією з найбільш частих форм хвороб суглобів, на частку якого припадає 60–70 % усіх захворювань суглобів [6, 7]. Захворювання суглобів в сполученні з АГ – найчастіші хронічні стани у літніх пацієнтів: приблизно 36 % пацієнтів з АГ страждають на захворювання суглобів та близько 50 % пацієнтів із захворюваннями суглобів мають супутню серцево-судинну патологію [8, 9].

Зміни гемодинаміки, що призводять до порушення процесів гемостазу й тромболізу, виникають вже на ранніх стадіях АГ. Запалення та наступний прийом нестероїдних протизапальних засобів при остеоартрозі також сприяють порушенню рівноваги між синтезом тромбоксанів у тромбоцитах, які мають протромбогенну дію, і «антитромбогенних» ейкозаноїдів (простациклін), що кінець кінцем веде до підвищення ризику розвитку тромбозу [10]. Ця проблема зумовлює необхідність вивчення впливу комбінованої антигіпертензивної терапії (у складі лізиноприлу та амлодипіну) на агрегаційні властивості тромбоцитів у хворих на АГ в поєднанні з остеоартрозом.

Мета дослідження – дослідити вплив комбінованої антигіпертензивної терапії у складі лізиноприлу та амлодипіну на агрегаційні властивості тромбоцитів шляхом вивчення адгезії та агрегації тромбоцитів, індукованих аденозиндифосфатом, колагеном і тромбіном, за допомогою електронної мікроскопії дослідити ультраструктурні зміни тромбоцитів, а також рівень фактора Віллебранда у хворих на АГ в поєднанні з остеоартрозом колінних суглобів.

Матеріал і методи. Обстежено 44 особи. З них до основної групи увійшло 29 осіб, хворих на АГ II стадії, 1–2 ступеня, в поєднанні з остеоартрозом колінних суглобів II стадії за Kellgren–Lawrence, з порушенням функції суглобів 1 – 2 ступеня, віком 40–65 років, середній вік – 56 (43–61) років. Тривалість АГ склала (11±1,36) року, тривалість маніфестного перебігу остеоартрозу – (10,21±0,93) року. На час дослідження хворим призначалась антигіпертензивна терапія: амлодипін (діюча речовина – амлодипіну бесилат) 5 мг та лізиноприл (діюча речовина – лізиноприлу дигідрат) 5 мг 1 раз на добу per os протягом 10–14 днів у зв'язку з тривалістю життя тромбоцитів в середньому близько 7–10 днів. У контрольну групу увійшло 15 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю.

Діагноз АГ встановлювали згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2012), Наказом МОЗ України від 24.05.2012 № 384 та рекомендаціями ESC (2013) [1, 4, 11]. Діагноз «Остеоартроз» встановлювали відповідно до клініко-рентгенологічних критеріїв Американської колегії ревматологів, рекомендацій EULAR від 2009 р. і формулювали згідно з вимогами наказів МОЗ України

від 12.10.2006 № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»» [12–15]. Для підтвердження діагнозу остеоартроз використовували дані анамнезу, фізикального та рентгенологічного обстеження суглобів.

Критерії включення в дослідження: верифікований діагноз АГ II стадії в поєднанні з верифікованим діагнозом остеоартроз колінних суглобів, вік хворих 40–65 років, одержання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення: вік більше 65 років, встановлений та верифікований діагноз ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби III стадії 3-го ступеня, хронічна серцева недостатність III–IV ФК, наявність серцевої аритмії, що спричинює порушення гемодинаміки та потребує корекції із застосуванням антиаритмічних препаратів, наявність цукрового діабету, наявність гіперта гіпотиреозу, наявність хронічної ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м²), наявність ожиріння III–IV ступеня, хронічні захворювання у фазі загострення, онкологічні захворювання, вагітність та лактація.

Для оцінки адгезії досліджували показники системи згортання. Для оцінки агрегаційної властивості тромбоцитів проводили оптичну агрегатометрію й визначали ступінь, час та швидкість агрегації тромбоцитів. У якості індукторів агрегації тромбоцитів були використані аденозиндифосфат (АДФ), колаген, тромбін (2 мкМ). Також визначали рівень фактора Віллебранда за допомогою агрегації тромбоцитів з ристоміцином (2 мкМ) (аналізатор агрегації тромбоцитів AP 2110, НТЦ «Солар»).

Ультраструктурне дослідження гранул тромбоцитів проводили у 10 пацієнтів з АГ 2-го ступеня на початку лікування, а також через 10 днів після лікування проводили за стандартною схемою [15]. Для кількісної оцінки ультраструктурних змін визначали щільність упакування альфа- та дельта-гранул, чисельну щільність лямбда-гранул у складі грануломера тромбоцитів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою W-критерію Шапіро–Уїлка, U-критерію Манна–Уїтні з визначенням медіани (Me) та верхнього і нижнього квантилів ([25%–75%]). Визначали достовірності відмінностей між показниками до та після лікування за допомогою критерію

Вілкоксона. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. На початку дослідження хворі на АГ скаржилися на періодичне підвищення артеріального тиску (29; 100 %); головний біль (27; 93,1 %), шум у вухах (19; 65,5 %), запаморочення (24; 82,7 %), мерехтіння перед очима (14; 48,3 %). Хворі на остеоартроз скаржилися на болі в суглобах (29; 100 %), порушення ходи (16; 55,2 %), обмеження рухів в колінних суглобах (22; 75,9 %). При огляді також визначалися болючість в проекції суглоба (26 хворих, 89,6 %), обмеження згинання (19; 65,5 %), хрускіт і крепітація при русі (11; 38 %). Задля зменшення виразності больового синдрому хворі періодично приймали наступні препарати: Мелоксикам (14 пацієнтів, 48,3 %), Диклофенак (11; 37,9 %), Німесулід (4; 13,8 %).

За 2 тижні хворих просили припинити прийом ліків, які впливають на функцію тромбоцитів, зокрема нестероїдних протизапальних засобів.

Під впливом призначеної антигіпертензивної терапії хворі на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом відмічали покращення самопочуття – зменшилася частота епізодів підвищення артеріального тиску у 7 (24,1 %), головного бою у 5 (17,2 %), шуму у вухах у 3 (10,3 %), жодного випадку запаморочення у 3 (10,3%), мерехтіння перед очима не було.

Показники адгезії та агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, колагеном та тромбіном, отримані до та після лікування, наведені в табл. 1.

Адгезійна функція тромбоцитів після лікування у хворих на АГ в поєднанні з остео-

Таблиця 1. Показники адгезії та агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, колагеном та тромбіном, до та після лікування (Med [25%–75%])

Показник	Основна група (n=29)		Група контролю, (n=15)	p
	до лікування	після лікування		
Адгезія, %	38 (30–55)*	26 (23–29)	28 (23–38)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,19$
Ступінь агрегації з АДФ, %	65,2 (57,9–74,2)*	51,45 (40,95–57,4)*	44,2 (37,6–50,35)	$p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,06$
Час агрегації, с	386 (326–446)	359 (216–440)	358 (245–429)	$p_{1-2} = 0,6$ $p_{1-3} = 0,52$ $p_{2-3} = 0,78$
Швидкість агрегації за 30 с, %/хв	46,6 (41,6–64,6)*	29,4 (17,8–44,4)*	35 (31,4–43)	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,016$
Ступінь агрегації з колагеном, %	65,6 (54,6–74,4)*	42,5 (26,3–45,9)	42,65 (28,75–45,65)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,73$
Час агрегації, с	395 (312–447,5)	319 (271–446)	324 (278–439)	$p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,45$ $p_{2-3} = 0,38$
Швидкість агрегації за 30 с, %/хв	39,2 (28,8–49,0)*	24,1 (16,6–30,4)	31,9 (27,6–42,8)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,018$ $p_{2-3} = 0,1$
Ступінь агрегації з тромбіном, %	70,9 (59,8–86,7)*	40,3 (23,3–57,8)	37,5 (31,55–41,55)	$p_{1-2} = 0,006$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,47$
Час агрегації, с	460 (335,5–553)	372,5 (240–573)	436 (321–518)	$p_{1-2} = 0,37$ $p_{1-3} = 0,54$ $p_{2-3} = 0,52$
Швидкість агрегації за 30 с, %/хв	49,2 (42,6–57)*	22,3 (14–31,2)*	36,2 (28,4–40)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,28$
Фактор Віллебранда, %	182,5 (171,6–194,9)*	152,7 (138–169,5)	156,3 (148,6–170,4)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,28$

Примітка. * $p < 0,05$.

артрозом достовірно знижувалась: до лікування – 38 (30 – 55) %, після лікування – 26 (23 – 29) %, $p < 0,05$, що свідчить на користь зниження здатності приєднання тромбоцитів один до одного та подальшого тромбоутворення. До лікування більшість показників агрегації тромбоцитів була підвищена, проте після лікування спостерігалася їх нормалізація. Так, ступінь агрегації тромбоцитів з АДФ до лікування – 65,2 (57,9 – 74,2) %, після лікування – 51,45 (40,95 – 57,4) %, $p < 0,05$, хоча й не було досягнуто рівня групи контролю – 44,2 (37,6 – 50,35) %, $p < 0,05$, проте зниження агрегації з АДФ свідчить на користь зменшення схильності до ініціації необоротної агрегації циркулюючих тромбоцитів. Достовірно знижувалася ступінь агрегації тромбоцитів з колагеном: до лікування – 65,6 (54,6 – 74,4) %, після лікування – 42,5 (26,3 – 45,9) %; $p < 0,05$, що свідчить про зниження адгезії тромбоцитів до колагену судин з ураженим ендотелієм ($p < 0,05$). Також достовірно знижувався ступінь агрегації тромбоцитів з тромбіном: до лікування – 70,9 (59,8 – 86,7) %, після лікування – 40,3 (23,3 – 57,8) %, $p < 0,05$) що свідчить про зниження стимуляції синтезу ендотеліну-1 з подальшим порушенням співвідношення прокоагулянтів і антикоагулянтів, що може сприяти зменшенню подальшої дисфункції ендотелію судин ($p < 0,05$). Фактор Віллебранда, як непрямий показник ушкодження ендотелію судин, після лікування до-

стовірно знижувався у хворих на АГ в поєднанні з остеоартрозом: до лікування – 182,5 (171,6 – 194,9) %, після лікування – 152,7 (138 – 169,5) %, $p < 0,05$, що може свідчити на користь зменшення ураження ендотелію та предикції подальшого розвитку ендотеліальної дисфункції ($p < 0,05$).

У 10 пацієнтів з АГ в поєднанні з остеоартрозом був проведений ультраструктурний аналіз тромбоцитів до та після лікування. Отримані результати представлені в табл. 2.

Незважаючи на те, що досліджувані показники не досягли нормального рівня, спостерігалася тенденція до покращення стану тромбоцитів на ультраструктурному рівні. Так, збільшувався відносний вміст неактивованих тромбоцитів (тромбоцити, які не здатні до адгезії, утворення агрегатів і секреції біологічно активних сполук), зменшувався вміст агрегованих тромбоцитів, відносний вміст дегранульованих тромбоцитів та відносний вміст активованих тромбоцитів, які мають підвищену здатність до адгезії, утворення агрегатів і секреції біологічно активних сполук, що безпосередньо беруть участь або впливають на гемостаз [16], збільшувалась щільність пакування альфа-гранул, які у своєму складі містять, зокрема, фібриноген і фактор Віллебранда, та спостерігалася тенденція до збільшення щільності пакування дельта-гранул, що запобігає вивільненню неметаболічного АТФ, АДФ, серотоніну і

Таблиця 2. Результати ультраструктурного аналізу тромбоцитів до та після лікування (Med [25%–75%])

Показник	Основна група (n=10)		Нормальні показники	p
	до лікування	після лікування		
Відносний вміст неактивованих тромбоцитів, %	56,5 [54–60]	65,0 [60–67]*	≥ 75	0,004
Відносний вміст агрегованих тромбоцитів, %	13 [11–17]*	10 [9–12]*	≤ 7	0,03
Відносний вміст дегранульованих тромбоцитів, %	15,5 [11–17]	10 [8–11]	≤ 6	0,028
Відносний вміст активованих тромбоцитів, %	42 [40–46]	35 [33–40]*	≤ 25	0,001
Щільність пакування альфа-гранул, мкм ³ /мкм ³	0,08 [0,072–0,088]	0,093 [0,084–0,099]	≥ 0,110	0,043
Щільність пакування дельта-гранул, мкм ³ /мкм ³	0,025 [0,018–0,029]	0,03 [0,027–0,031]	≥ 0,037	0,08
Щільність пакування лямбда-гранул, мкм ³ /мкм ³	0,935 [0,085–0,096]	0,105 [0,09–0,109]	≥ 0,140	0,09
Щільність пакування мітохондрій, мкм ³ /мкм ³	0,022 [0,012–0,028]	0,0225 [0,021–0,025]	≥ 0,03	0,68

Примітка.* $p < 0,05$.

кальцію та лямбда-гранул, які за своїми морфологічними і біохімічними властивостями відповідають ознакам лізосом.

Висновки

1. В результаті лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом комбінацією лізиноприл 5 мг і амлодипін 5 мг виявлено достовірне зниження ступеня агрегації тромбоцитів з АДФ, колагеном та тромбіном.

2. Запропоноване лікування може сприяти зменшенню дисфункції ендотелію судин, нормалізації агрегаційної функції тромбоцитів внаслідок зменшення схильності до ініціації необоротної агрегації циркулюючих тромбоцитів, зниження адгезії тромбоцитів до колагену судин з ураженим ендотелієм, зниження стимуляції синтезу ендотеліну-1.

3. Зниження рівня фактора Віллебранда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом при лікуванні комбінацією лізиноприлу та амлодипіну також вірогідно сприяє зменшенню ураження ендотелію та предикції подальшого розвитку ендотеліальної дисфункції під дією лікування.

4. При виконанні ультраструктурного аналізу тромбоцитів виявлено, що внаслідок лікування збільшувався відносний вміст неактивованих тромбоцитів при одночасному зменшенні відносного вмісту активованих тромбоцитів, відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів та вмісту агрегованих тромбоцитів.

5. На підставі виявлених змін при ультраструктурному аналізі тромбоцитів, нормалізації агрегаційної функції тромбоцитів підтверджується позитивний вплив лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом комбінацією лізиноприлу 5 мг та амлодипіну 5 мг, тенденція до подальшого зменшення ризику серцево-судинних подій.

Перспективність подальших досліджень: визначення змін агрегаційної функції тромбоцитів, у тому числі на ультраструктурному рівні, у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом в динаміці лікування антигіпертензивними препаратами та нестероїдними протизапальними засобами.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, «Артеріальна гіпертензія»: Наказ МОЗ України від 24.05.12 № 384. К.: МОЗ України, 2012. 72 с.
2. *Khamis R.Y., Hughes A.D., Caga-Anan M. et al.* High serum immunoglobulin G and M levels predict freedom from adverse cardiovascular events in hypertension: A nested case-control substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // *EBio Medicine*. 2016. № 9. С. 372–380.
3. *Jamerson K., Weber M., Bakris G. et al.* Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients // *New England J. medicine*. 2008. № 359. С. 2417–2428.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.
5. *Блихар В.Е.* Лечение больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией // *Медицина и образование в Сибири*. 2014. № 1. С. 41–48.
6. *Ребров А.П., Магдеева Н.А., Романова И.А.* Особенности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии в сочетании с подагрой или остеоартрозом // *Вестник современной клинической медицины*. 2011. № 1, Т. 4. С. 6–8.
7. *Шуба Н.М., Тарасенко Т.М.* Диференційований підхід у лікуванні при гонартрозі протизапальними препаратами залежно від мінеральної щільності кісткової тканини // *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 1. С. 42–49.
8. *Силантьева Т.С., Иванова Г.П., Костюченко Т.М. и др.* Флурбипрофен при лечении остеоартроза // *Український ревматологічний журнал*. 2013. № 1. С. 26–32.
9. *Родионов А.В.* Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов // *Лечащий врач*. 2013. № 2. С. 25–31.
10. *Елисеев М.С., Барскова В.Г.* Мелоксикам: что мы знаем о кардиоваскулярной безопасности? // *Современная ревматология*. 2010. № 1. С. 79–83.

11. Рекомендації Української Асоціації Кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. К., 2011. 80 с.
12. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»: Наказ МОЗ України від 12.10.2006 № 676. К.: МОЗ України, 2006. 8–9 с.
13. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee // *Arthritis and Rheumatism*. 1986. № 8. С. 1039–1049.
14. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009. С. 8–18.
15. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: Методическое руководство / А. А. Миронов. СПб: Наука, 1994. 399 с.
16. Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумароков А.Б. и др. Влияние эритроцитов и лейкоцитов на чувствительность тромбоцитов к антиагрегантной терапии // *Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный Консилиум»*. 2007. № 16. С. 64.

В.В. Родіонова, О.С. Хмель

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

Обследовано 29 больных артериальной гипертензией II стадии в сочетании с остеоартрозом коленных суставов II ст. в возрасте 40–65 лет. Больным назначалась антигипертензивная терапия: амлодипин 5 мг и лизиноприл 5 мг 1 раз в сутки per os в течение 10–14 дней. Проводили общеклинические исследования. Для оценки агрегационной способности тромбоцитов проводили оптическую агрегатометрию и ультраструктурное исследование гранул тромбоцитов до и после лечения. Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. У больных артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом в результате лечения комбинацией лизиноприл 5 мг и амлодипин 5 мг степень агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном и тромбином, а также фактор Виллебранда достоверно снижались, что свидетельствует о нормализации агрегационной функции тромбоцитов и дальнейшем уменьшении риска сердечно-сосудистых событий. Полученные данные были подтверждены данными ультраструктурного анализа тромбоцитов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тромбоциты, антигипертензивная терапия.

V.V. Rodionova, O.S. Khmel

INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON PLATELET FUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN COMBINATION WITH OSTEOARTHRITIS

It was 29 patients with arterial hypertension stage II, 1–2 degrees (HT), in combination with knee osteoarthritis stage II (OA), at the age of 40–65 years. Patients were prescribed antihypertensive therapy: Amlodipine 5 mg and Lisinopril 5 mg once a day per os during 10–14 days. Patients had general clinical studies, optical aggregation and ultrastructural examination of platelets before and after treatment. The control group consisted of 15 practically healthy persons, comparable by age and sex. In patients with arterial hypertension in combination with osteoarthritis the degree of platelet aggregation with ADP, collagen and thrombin, and von Willebrand factor were significantly decreased as a result of treatment with a combination of Lisinopril 5 mg and Amlodipine 5 mg, which indicates a reliable trend toward normalization of platelet aggregation function and further reduction of the risk of cardiovascular events.

Keywords: hypertension, platelets, antihypertensive therapy.

Поступила 15.05.17

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.11-006.2-008.6-009.7-089.819-053.6/.8-07

И.А. Тучкина, О.В. Гнатенко, А.Н. Прокопенко
Харьковский национальный медицинский университет

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН
С ЯВЛЕНИЯМИ ОСТРОГО ЖИВОТА**

Описаны особенности клинических проявлений urgentных патологических состояний, связанных с явлениями острого живота, у девочек-подростков, женщин молодого репродуктивного возраста и сделаны оптимальные подходы к выбору тактики их диагностики и лечения. Причиной абдоминального болевого синдрома у девочек-подростков и молодых женщин чаще всего диагностированы кисты яичников, которые могут возникать у подростков, матери которых имели патологическое течение беременности и родов, и быть следствием отягощенного преморбидного фона, наличия воспалительных заболеваний женской половой системы в анамнезе. Лечение всех пациентов проводилось путем назначения консервативной терапии и лапароскопии с сохранением овариального резерва. Определяющими для выбора тактики лечения острого живота являлись наличие и количество выпота в брюшной полости, размеры опухолевидного образования.

Ключевые слова: абдоминальный болевой синдром, киста яичника, девочки-подростки, молодой репродуктивный возраст, лапароскопия.

Актуальность совершенствования методов диагностики, дифференциальной диагностики и лечения состояний, обуславливающих явления острого живота, чаще всего причиной которых становятся кисты яичников, предопределяется прогрессивным возрастанием частоты встречаемости данной патологии в популяции подростков и молодых женщин в последние десятилетия. Согласно современным данным, в среднем 17 % всех опухолевидных образований составляют кисты яичников, значительная часть которых представлена ретенционными образованиями – 70 %. Данная нозологическая форма в большинстве случаев встречается в возрасте от 14 до 35 лет [1–3]. Ввиду неспецифичности и вариабельности клинических проявлений заболевания диагностика ретенционных кист часто затруднена, следствием чего являются запоздалая консервативная терапия и зачастую выполнение необоснованных хирургических вмешательств. Для сохранения

репродуктивного потенциала используется трехэтапный алгоритм ведения больных [4–6]. Первый этап – раннее выявление гинекологической патологии путем проведения профилактических медицинских осмотров, ультразвукового исследования малого таза. Второй этап – консервативная терапия или плановое хирургическое лечение, предпочтительнее лапароскопическим методом, с соблюдением органосохраняющего принципа. Третий этап – реабилитация, соответствующая возрасту пациентки, которая направлена на восстановление нарушенной менструальной функции, полноценного овуляторного цикла, рациональную контрацепцию, коррекцию соматического здоровья, ликвидацию персистирующего воспалительного процесса [6, 7].

Цель исследования – повышение эффективности диагностики и лечения больных пубертатного и молодого репродуктивного возраста с гинекологической патологией, которая обуславливает наличие острого живота.

© И.А. Тучкина, О.В. Гнатенко, А.Н. Прокопенко, 2017

Материал и методы. Работа проводилась на кафедре акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета (клинические базы: городской клинический родильный дом № 1 и областная детская клиническая больница № 1). Обследовано 155 больных 11–32 лет (95 девочек-подростков 11–17 лет и 60 женщин 18–32 лет) – основная группа. Больные были комплексно обследованы и пролечены в условиях стационара по поводу острого абдоминального болевого синдрома. В контрольную группу вошли 45 здоровых сверстниц (25 подростков и 20 женщин).

Комплексное клиничко-лабораторное обследование включало анализ жалоб и клинического течения заболевания, изучение данных анамнеза, течения беременности и родов у матерей, степени физического и полового развития, характера менструальной функции, гинекологического статуса, функционального состояния яичников. Оценивали гормональный профиль организма: уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллерова (АМГ), половых гормонов. Определяли состояние соматического здоровья больных, все они были консультированы педиатром, детским хирургом и смежными специалистами по показаниям. Выполняли также рентгенограмму черепа и электрокардиографию с последующей оценкой результатов. Проводили УЗИ органов малого таза, брюшной полости и мочевыделительной системы, доплерографию сосудов матки и яичников. При выполнении оперативного вмешательства проводили гистологическое исследование макро- и микропрепарата. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями в контрольной группе здоровых сверстниц. Полученные результаты статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Все больные поступали в стационар с явлениями острого живота, причиной которого чаще всего предполагали наличие кисты яичника. Однако в процессе обследования и проведения дифференциальной диагностики установлено, что окончательный диагноз киста яичника верифицирован у 104 пациенток из 110 (94,5 %). С примерно одинаковой частотой и у девочек-подростков и у молодых женщин отмечались жалобы, связанные с из-

менением психоэмоционального состояния накануне месячных: головная боль, частая смена настроения, вплоть до депрессии, сонливость или, наоборот, бессонница, повышенная раздражительность. Дифференциальная диагностика была значительно затруднена, поскольку клинические проявления, обусловленные наличием кисты яичника, были неспецифичны и сходны с клиникой острого живота, обусловленной апоплексией яичника или острым аппендицитом: боли внизу живота разной интенсивности (в 100 % случаев), тошнота (в 20 %), рвота (в 30 %), повышение температуры тела до субфебрильных, реже фебрильных цифр (в 20 %), напряжение передней брюшной стенки (в 60 %), положительные перитонеальные симптомы, резкая болезненность при попытке смещения образования. Лейкоцитарная реакция отмечалась примерно с одинаковой частотой (в 50–55 %) во всех группах. У 40 % (44) больных выявлено повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови (пациентки с ретенционными кистами на фоне обострения хронического воспаления гениталий). При анализе полученных данных анамнеза отмечено, что течение беременности и родов у матерей больных основной группы достоверно чаще ($p < 0,05$) по сравнению с девочками-подростками и молодыми женщинами контрольной группы, рождались от матерей, имевших в анамнезе акушерские и перинатальные нарушения и их осложнения. Наблюдались угроза прерывания беременности, акушерские кровотечения, маловесность и превышение массы тела новорожденных, дистресс плода. Пациентки основной группы имели высокий инфекционный индекс, значительное количество (42 %) часто болеющих респираторными заболеваниями. Частота экстрагенитальной патологии у них в 2 раза превышала аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,05$). В анамнезе у почти 42 % (46) больных основной группы отмечались воспалительные заболевания женской половой системы: синехии вульвы (в детском возрасте), вульвовагинит, бартолинит, сальпингоофорит. Гормональные нарушения были выявлены у подростков с ретенционными кистами яичников на фоне нарушений менструальной функции. У девочек-подростков в гормональном профиле отмечены гиперэстрогения, гиперпролактинемия у 20 %, сниженный уровень прогестерона у 60 %.

У женщин репродуктивного возраста выявлена гиперэстрогения на фоне ретенционных кист яичников (у 24 %); снижение АМГ и изменение в соотношения ЛГ/ФСГ (у 28 %) чаще на фоне нормо- или гиперэстрогении.

При УЗИ отмечалось увеличение размеров образования (от 6,5×4,5 до 12×10 см), изменение его структуры и/или наличие свободной жидкости в полости малого таза более 100 мл, что чаще всего и осложняло дифференцирование кисты яичника от апоплексии яичника. Допплерография, КТ и МРТ были использованы для подтверждения предоперационного диагноза. Больным, у которых сохранялись опухолевидное образование и болевой синдром на фоне консервативной терапии, размеры кист превышали 6,5 см и/или, по данным УЗИ, сохранялось наличие свободной жидкости в полости малого таза более 100 мл, было выполнено оперативное лечение путем лапароскопии с максимальным сохранением овариального резерва. Консервативное лечение включало рассасывающую, противовоспалительную, гормональную терапию (утрожестан) и терапию, направленную на изменение психоэмоционального состояния при наличии предменструального синдрома (препарат растительного происхождения «Префемин»).

Выводы

1. Кисты яичника являются одной из достоверно частых причин развития острого болевого абдоминального синдрома как у девочек-подростков, так и у женщин молодого репродуктивного возраста.

2. К факторам риска возникновения опухолей и опухолевидных образований яичников у подростков и молодых женщин, обуславливающих возникновение острого живота, можно отнести патологическое течение беременности и родов у матери, отягощенный преморбидный фон, наличие воспалительных заболеваний женской половой системы в анамнезе.

3. Ввиду неспецифичности и вариабельности клинических проявлений кист яичников диагностика данной патологии представ-

ляет определенные трудности и должна включать общеклиническое, специальное гинекологическое, комплексное лабораторное, ультразвуковое (в том числе доплерометрическое) исследования, КТ и МРТ (по показаниям), что будет способствовать скорейшему адекватному выбору тактики гинекологической помощи.

4. Кисты яичника являются одной из достоверно частых причин развития острого болевого абдоминального синдрома как у девочек-подростков, так и у женщин молодого репродуктивного возраста.

5. В неосложненных случаях при функциональных кистах яичников с характерными эхографическими признаками и визуализируемым периферическим кровотоком показана консервативная терапия, включающая противовоспалительное лечение (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты), рассасывающую, гормональную терапию и терапию, направленную на коррекцию психоэмоционального состояния (препарат Префемин).

6. Определяющими для выбора тактики лечения острого живота являются наличие и количество выпота в брюшной полости и размеры опухолевидного образования.

7. У гинекологических больных подросткового и молодого репродуктивного возраста при подозрении на наличие кисты яичника оперативное лечение должно проводиться по строгим показаниям. Методом выбора следует считать малоинвазивное хирургическое вмешательство – лапароскопию, с проведением органосохраняющих операций, что позволит сохранить репродуктивный потенциал у будущих матерей.

Перспективность исследования – возможность использования разработанного диагностического алгоритма и критериев выбора лечебной тактики в практической гинекологии для лечения гинекологической патологии, обусловленной острым абдоминальным болевым синдромом у девочек пубертатного возраста и женщин молодого репродуктивного возраста.

Список литературы

1. Адамян Л.В. Оперативная гинекология детей и подростков. М.: ЭликсКом, 2004. 206 с.
2. Богданова Е.А., Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Глыбина Т.М. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома // Проблемы репродукции. 2011. № 1. С. 28–35.

3. Тучкіна І.А., Выговская Л.А., Мальцев Г.В., Благовещенский Е.В. Гострий живіт у гінекологічній практиці // Методичні вказівки для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів. Харків, 2013. С. 46–60.

4. Тучкіна І.А., Тысячка Г.М. Клинико-лабораторная характеристика воспалительных заболеваний внутренних половых органов у девушек-подростков // Медицина сегодня и завтра. 2011. № 3 (52). С. 113–117.

5. Тучкіна І.А., Тысячка Г.М. Стратегический подход к комплексной терапии воспалительных заболеваний половых органов у девочек-подростков // Здоровье женщины. 2013. № 4 (80). С. 127.

6. Тучкіна І.О. Етапна реабілітація підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією : автореферат дис. ... докт. мед. наук. : спец. 14.01.01 Акушерство та гінекологія; Харк. держ. мед. ун-т. – Харків, 2007. 18 с.

7. Тучкіна І.А., Гнатенко О.В., Кебашивили С.В. Диагностика и лечение кист яичников в детском, подростковом и молодом репродуктивном возрасте // Медицина. 2017. № 1 (75). С. 27–29.

І.О. Тучкіна, О.В. Гнатенко, А.Н. Прокопенко
ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ПІДЛІТКІВ І МОЛОДИХ ЖІНОК
З ЯВИЩАМИ ГОСТРОГО ЖИВОТА

Наведені особливості клінічних проявів ургентних патологічних станів, пов'язаних з явищами гострого живота у дівчаток-підлітків, жінок молодого репродуктивного віку і оптимальні підходи до вибору тактики їх діагностики та лікування. Причиною абдомінального больового синдрому у дівчаток-підлітків і молодих жінок найчастіше діагностовано кисти яєчників, які можуть виникати у підлітків, матері яких мали патологічний перебіг вагітності і пологів, бути наслідком обтяженого преморбідного фону, наявності запальних захворювань жіночої статеві системи в анамнезі. Лікування всіх пацієнтів проводилося шляхом призначення консервативної терапії і лапароскопії зі збереженням оваріального резерву. Визначальними для вибору тактики лікування гострого живота були наявність і кількість випоту в черевній порожнині, розміри пухлиноподібного утворення.

Ключові слова: абдомінальний больовий синдром, кіста яєчника, дівчата-підлітки, молодий репродуктивний вік, лапароскопія.

І.А. Tuchkina, O.V. Hnatenko, A.N. Prokopenko
DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC ASPECTS OF ADOLESCENTS AND YOUNG WOMEN SUPERVISION
WITH SYMPTOMS OF ACUTE ABDOMEN

The article presents the clinical manifestations of urgent pathological conditions associated with symptoms of acute abdomen in adolescent girls, young women of reproductive age and the best approaches to the choice of tactics of their diagnosis and treatment. The cause of abdominal pain in adolescent girls and young women more often diagnosed with ovarian cysts, which can occur in adolescents whose mothers had the pathological course of pregnancy and delivery, be the result burdened premonitory background, the presence of inflammatory diseases of the female reproductive system in history. Treatment of all patients was carried out by the appointment of conservative therapy and laparoscopy preserving ovarian reserve. Decisive for the choice of tactics of treatment of acute abdomen is the presence and amount of effusion in the abdominal cavity, the size of tumor formation.

Keywords: abdominal pain syndrom, ovarian cyst, adolescents, young reproductive age, laparoscopy.

Поступила 10.01.17

УДК [618.3-06:616.98:578.825]-036.1-053.1-07

Н.А. Щербина, Л.А. Выговская

Харьковский национальный медицинский университет

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА И ФАКТОРЫ РИСКА ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ У СЕРОПОЗИТИВНЫХ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Обследовано 50 серопозитивных женщин с обострением рецидивирующего генитального герпеса (РГГ) во II и III триместрах гестации. Среди соматической патологии беременных с РГГ преобладали заболевания мочевыводящих путей. Осложнениями течения беременности были угроза прерывания беременности, ЗВУР, гипоксия плода. Повышение эхогенности эндотелия внутренних и провизорных органов является основным ультразвуковым признаком внутриутробного инфицирования плода. Нарушение фетоплацентарного и маточного кровотока характеризовалось снижением диастолической скорости кровотока в основных сосудах фетоплацентарного комплекса. У пациенток с реализацией внутриутробного инфицирования плода отмечалось снижение уровня активности противовоспалительного IL-10 и повышение уровней провоспалительной активности цитокинов IL-1 β и TNF- α . Симптомы, характеризующие инфекционный процесс, в первые 2–3 дня жизни могут не иметь четких специфических признаков. Новорожденные без клинических проявлений внутриутробного инфицирования, но с подтвержденным носительством инфекции нуждаются в тщательном мониторинге за состоянием здоровья при дальнейшем их ведении.

Ключевые слова: *внутриутробное инфицирование плода, герпетическая инфекция, фетоплацентарный комплекс.*

Внутриутробное инфицирование плода занимает на сегодняшний день одно из ведущих мест среди причин перинатальной заболеваемости и смертности в Украине, составляя около 10 % от всех беременностей [1]. В структуре перинатальной смертности удельный вес внутриутробных инфекций составляет от 2,0 до 65,6 %, уступая только внутриутробной асфиксии и врожденным аномалиям [2–4], а по частоте развития плацентарной недостаточности и гипотрофии плода внутриутробное инфицирование занимает второе место после гестоза [5, 6].

Известно, что риск и прогноз развития внутриутробной трансмиссии зависит от срока гестации, в котором произошло инфицирование, от вида и особенностей возбудителя, его патогенных и иммуногенных свойств, типа материнской инфекции – первичная либо вторичная, функционального состояния иммунитета матери, состояния маточно-плацентарного барьера [7–9]. При перманентной персистенции в организме вирусы герпеса

негативно влияют на исход беременности, что вызвано инфицированием плаценты, околоплодных вод и самого плода. Наиболее агрессивной формой герпесвирусной инфекции как фактора инфицирования плода является генитальный герпес [10–12]. У 50 % беременных с диссеминированными формами инфекции вируса простого герпеса (ВПГ) в 90 % случаев высокий риск внутриутробной инфекции связан с ВПГ-2.

У беременных женщин вирус простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ-1,2) выявляется в 17–50 % случаев, регистрируется в 2 раза чаще, чем у небеременных женщин фертильного возраста, и это связано с активацией его во время беременности при снижении эффективности иммунной защиты на фоне гестационной транзиторной иммуносупрессии к внутриутробному инфицированию плода и его реализации [13]. Несмотря на то, что при первичном заражении вирусом простого герпеса риск внутриутробного инфицирования плода составляет 40–50 %, а при рецидиве –

© Н.А. Щербина, Л.А. Выговская, 2017

от 8 до 25 %, рецидивирующий хронический генитальный герпес представляет не меньшую опасность для плода, чем первичная герпетическая инфекция. Активация его у беременных чаще происходит во II и III триместрах, при этом экскреция вируса увеличивается от 2 до 12 % [9, 14]. Не приводя к грубым порокам развития в отличие от инфицирования на ранних сроках, внутриутробная трансмиссия плода на поздних сроках гестации может вызывать нарушение функциональных механизмов дифференцировки клеток и тканей вследствие развития инфекционно-воспалительной реакции (энцефалит, гепатит, пневмония, интерстициальный нефрит) [15, 16]. Поэтому необходимо учитывать важные особенности герпесвирусов: вирусную латентность и «ускользание» от иммунного надзора [17, 18], в 30–60 % случаев рецидив генитального герпеса во время беременности носит бессимптомный характер, но с выделением вируса, и до 2/3 от всех случаев инфицирование новорожденных происходит при бессимптомном течении герпетической инфекции у матери. Поэтому уже давно не оспаривается тот факт, что активация хронической герпетической инфекции во время беременности увеличивает потенциальную опасность передачи ее плоду.

В связи с неспецифичностью клинических проявлений внутриутробного инфицирования плода его пренатальная диагностика и прогнозирование реализации в клинические формы у новорожденных представляет определенные трудности.

Цель работы – изучить факторы риска реализации внутриутробного инфицирования плода у новорожденных, родившихся от матерей с обострением рецидивирующей ВПГ-1,2-инфекции.

Материал и методы. Проведено прямое проспективное обследование 50 серопозитивных женщин с обострением рецидивирующего генитального герпеса (РГГ) во II и III триместрах гестации. Срок гестации устанавливался на основании сопоставления данных клинико-anamnestического обследования и результатов ультразвуковой фетометрии.

Критериями включения в обследование было наличие IgG антител к ВПГ-1,2 с индексом авидности >60 %; эхографические признаки внутриутробного инфицирования, одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле;

информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях. Критериями исключения являлись многоплодная беременность, беременность с резус-сенсibilизацией, тяжелая соматическая патология и хронические заболевания в стадии декомпенсации (заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы с нарушением их функций), преэклампсия второй половины беременности, предшествовавшая стимуляция овуляции, экстракорпоральное оплодотворение, хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

Диагноз РГГ устанавливали на основании изучения клинических проявлений инфекции. Основанием для его верификации служили качественное обнаружение ДНК ВПГ-1,2 в биологических образцах (соскобы эпителия влагалища, цервикального канала и уретры) методом ПЦР, выявление IgG антител к ВПГ-1,2 с определением индекса авидности иммуноферментным методом. После обследования в условиях стационара у пациенток были диагностированы симптомы внутриутробной инфекции.

В зависимости от исхода для новорожденных, в соответствии с результатами их дообследования, в раннем неонатальном периоде (первые 2–3 дня жизни) беременные были ретроспективно разделены на две группы: 1-я (основная, n=22) – с реализацией внутриутробной инфекции; 2-я (сравнения, n=28) – без признаков перехода инфицирования в инфекцию, с благоприятным перинатальным исходом родов и рождением здоровых детей. Контрольную группу составили 50 женщин на аналогичных сроках гестации с физиологическим течением беременности, новорожденные которых родились без отклонений в физическом развитии.

Все беременные были родоразрешены естественным путем в сроке гестации 38–41 неделя.

С целью выявления носительства инфекции ВПГ-1,2 у всех новорожденных проводился иммуноферментный анализ (ИФА) пуповинной крови и слюны для определения наличия специфических IgM- и IgG- антител к ВПГ на анализаторе Stat Fax 303+ с использованием тест-систем Вектор-ВПГ IgM-, IgG-стрип производства ЗАО «Вектор-Бест».

Ультразвуковое и доплерометрическое исследования состояния фетоплацентарного

комплекса провели с помощью УЗ-сканера MINDRAY DC-8 с использованием датчика 3–7 МГц, частотным фильтром 100 Гц и объемом 2 мм. Комплексное УЗИ включало фетометрию, плацентографию, оценку качества и количества околоплодных вод.

Маточно-плацентарный кровоток (МПК) оценивали по общепринятой методике с анализом кривых скоростей кровотока на основе определения индекса резистентности в маточных артериях, артерии пуповины, грудном отделе аорты и средней мозговой артерии. Степень тяжести нарушений маточного, плацентарного и плодового кровотоков оценивали с использованием критериев М.В. Медведева [19].

Материалом для исследования содержания IL-1 β , IL-10 и TNF- α служили околоплодные воды при самопроизвольном их излитии во время родов. Уровень IL-1 β , IL-10 и TNF- α определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» по прилагаемым инструкциям.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. При анализе состояния здоровья среди соматической патологии беременных с РГГ преобладали заболевания мочевыводящих путей – хронический пиелонефрит и хронический цистит. При этом в сравнительном аспекте у беременных обеих групп не выявлено значимых различий по частоте данных нозологий. Так, в основной группе беременных с реализацией внутриутробной инфекции частота хронического пиелонефрита составила 19,5 против 14,3 % в группе сравнения, а частота хронического цистита – 40,9 и 36 % соответственно.

При изучении структуры гинекологической заболеваемости хронические цервициты, вульвовагиниты и сальпингоофориты составляли 46 % в основной группе и 40 % – в группе сравнения.

Анализ акушерского анамнеза показал, что более половины беременных с обострением РГГ были повторно рожавшими. В основной группе у 32 % респондентов имели место два и более медицинских аборта, в группе сравнения количество прерываний беременности по желанию женщины составило 33 %, что не имело статистической значимости. Таким образом, по состоянию со-

матического, гинекологического и акушерского статуса обе группы беременных с РГГ, но с различным исходом внутриутробного инфицирования плода для новорожденных были сопоставимы.

При анализе осложнений течения беременности угроза ее прерывания отмечена у четырех женщин основной группы и трех – группы сравнения, что составило 19 и 11 % соответственно; задержка внутриутробного развития – у четырех женщин основной группы и в одном случае – в группе сравнения; гипоксия плода – у 59 % беременных основной группы и у 22,7 % – группы сравнения. Зависимости носят статистически значимый характер ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса). Особенностью течения III триместра беременности являлось преобладание гестационной анемии легкой и средней степени у беременных основной группы – 37 % против 10 % в группе сравнения ($p < 0,05$, критерий Пирсона Хи-квадрат).

У беременных обеих групп с обострением ВПГ-1, 2 при УЗИ визуализировалось сочетание трех и более эхографических признаков ВУИ, преобладающими из которых являлись венрикуломегалия, изменения со стороны чашечно-лоханочной системы, гепатомегалия, свидетельствующие о наличии инфекционного процесса (табл. 1).

К сроку 30–32 недели гестации в основной группе венрикуломегалия выявлена у 50 % беременных, пиелозктазия – у 40,9 %, повышенная эхогенность кишечника – у 22,7 % в сочетании с неспецифическими признаками плацентита – гипоплазии плаценты и утолщения плаценты с преобладанием последней (54,5 %), изменения ее структуры (31,8 %) и признаками инфицирования амниона (гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах). В группе сравнения при преобладающем признаке плацентарной дисфункции – утолщении плаценты (42,8 %), гипоплазия плаценты составила 25 %. Аномалии количества околоплодной жидкости выявлены у женщин основной группы в 2,5 раза чаще, чем у женщин группы сравнения, причем в основном встречалось маловодие.

Необходимо отметить, что к доношенному сроку сочетание увеличения толщины плаценты с ее патологической структурой (расширение межворсинчатого пространства, расширение синусов базальных вен, кальцификаты плаценты) выявлено у 31,8 %

Таблиця 1. Эхографические признаки внутриутробного инфицирования плода во II и III триместрах гестации, %

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=28)
Вентрикуломегалия	50,0	42,7*
Пиелюктазия	40,9	28,6*
Повышенная эхогенность кишечника	22,7	17,9*
Повышенная эхогенность чашечно-лоханочного комплекса и паренхимы почек	31,2	21,4*
Гепатомегалия	31,8	28,6*
Утолщение плаценты	54,5	42,8*
Гипоплазия плаценты	36,3	25,0*
Расширение межворсинчатого пространства	31,2	21,4*
Многоводие	22,7	14,3*
Маловодие	68,1	32,2*

Примечание. * Статистически значимые различия с группой сравнения; $p < 0,05$.

беременных основной группы, что в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения.

Повышение эхогенности эндотелия внутренних и провизорных органов можно считать основными ультразвуковыми признаками внутриутробного инфицирования плода, поскольку они практически в равной степени диагностированы в обеих группах беременных с рецидивом ВПГ-1,2.

Нарушение фетоплацентарного и маточного кровотока, по данным доплерометрии, при рецидиве ВПГ-1,2 и внутриутробной инфекции плода характеризовалось снижением диастолической скорости кровотока в исследуемых сосудах, что проявлялось повышением индекса резистентности для данного срока беременности в 3,1 раза по сравнению с нормой. При этом гемодинамические изменения в фетоплацентарном комплексе у пациенток основной группы характеризовались снижением интенсивности маточного кровотока и нарушением пуповинного кровотока, то есть отсутствовало гемодинамическое равновесие между ними.

Анализируя состояние фетоплацентарного комплекса в обеих группах обследован-

ных, можно заключить, что в случае реализации внутриутробного инфицирования плода достоверно увеличивалась частота встречаемости преждевременного созревания плаценты, наличие кальцификатов, маловодия, нарушение маточно-плодового кровотока (табл. 2).

В настоящее время на основании многочисленных клинических и экспериментальных микробиологических исследований установлено, что околоплодные воды, представляя собой биологический барьер между плодом и экстраэмбриональными структурами, являются основным патогенетическим звеном в механизме заражения плода. Снижение бактерицидных свойств амниотической жидкости в результате проникновения патогенов в околоплодную среду вызывает развитие локальных иммунных реакций, основными медиаторами и регуляторами которых являются цитокины [20].

Сравнительная оценка содержания в околоплодных водах рожениц провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-10) на фоне нормального физиологического течения гестационного пе-

Таблиця 2. Состояние фетоплацентарного комплекса по данным УЗИ, n (%)

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=28)
Преждевременное созревание плаценты, кальцификаты плаценты	12 (54,5)	4 (14,3)*
Задержка внутриутробного развития	4 (18,2)	1 (3,6)
Маловодие	15 (68,2)	9 (32,1)*
Многоводие	5 (22,7)	4 (14,3)
Нарушение маточно-плодового кровотока	17 (77,2)	7 (25,0)*

Примечание. * Статистически значимые различия; $p < 0,05$, КХП.

риода и по сравнению с антителонесительницами, родившими здоровых детей, позволила установить в группе пациенток с реализацией внутриутробного инфицирования плода определенные сдвиги в содержании исследованных цитокинов. Последнее выразилось в низком уровне активности противовоспалительного IL-10 и высоком уровне провоспалительной активности IL-1 β и TNF- α (наиболее чувствительного маркера инфекционно-воспалительной реакции), табл. 3.

группами беременных с РГГ, но с различным исходом внутриутробного инфицирования для новорожденного. Однако во время проведения УЗИ у плодов в группе беременных с реализацией внутриутробной инфекции частота выявления различных сочетаний трех и более ультразвуковых признаков, характерных для внутриутробной инфекции: задержка внутриутробного развития, маловодие, кальцификаты в паренхиматозных органах, венрикуломегалия, гиперэхогенный кишеч-

Таблица 3. Содержание цитокинов в околоплодных водах рожениц с IgG-антителами к ВПГ-1, 2 (медиана, интерквартильный размах)

Цитокин	Здоровые роженицы (n=50)	Здоровые новорожденные (n=28)	Новорожденные с реализацией внутриутробной инфекции (n=22)
IL-1 β	10,8 (5,7–15,9)	20,6* (11,7–29,5)	44,5*,** (39,0–50,1)
TNF α	17,6 (13,0–22,0)	29,7* (20,5–38,9)	54,8*,** (45,7–63,9)
IL-10	44,8 (35,4–54,2)	34,0* (29,1–38,9)	23,2*,** (13,9–32,5)

Примечание. Статистически значимые различия: * с контрольной группой (физиологической беременностью); ** между здоровыми новорожденными и новорожденными с реализацией ВУИ, $p < 0,05$.

Анализ исхода родов для плода позволил установить, что у детей, родившихся от матерей основной группы с реализацией внутриутробной инфекции чаще диагностировались асфиксия, неонатальная желтуха, везикулярные высыпания на коже и задержка внутриутробного развития (табл. 4).

ник, была значительно выше, чем в группе сравнения, что согласуется с данными авторов [24]. Практически у каждой третьей пациентки с реализацией внутриутробной инфекции к сроку родов имелись одновременно признаки плацентита и плацентарной дисфункции. На сроке 30–32 недели патологичес-

Таблица 4. Структура нарушений состояния здоровья новорожденных от матерей с РГГ, n (%)

Осложнения раннего неонатального периода	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=28)
Неонатальная желтуха	10 (45,4)*	3 (10,7)
Асфиксия	11 (50,0)*	5 (17,9)
Задержка внутриутробного развития	3 (13,6)	–
Везикулярные высыпания на коже	7 (31,8)*	2 (7,1)
Внутриутробная пневмония	8 (36,4)	2 (7,1)

Примечание. *Статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$.

По данным литературы, на сегодняшний день основными факторами реализации внутриутробного инфицирования плода у новорожденного при инфекционной патологии беременности принято считать отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, заболевания мочевыделительной и половой систем матери [21–23]. В нашей работе не обнаружено значимых различий по состоянию соматического, гинекологического и акушерского статуса между

кие примеси в водах выявлялись в основной группе в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, – у 45,5 и 25,0 % беременных соответственно. Данные признаки сопровождалось нарушением маточно-плодового кровотока в 77,2 % случаев против 25,0 % в группе сравнения. Изучение уровня цитокинов как регуляторов воспалительных реакций и медиаторов межклеточных взаимодействий в околоплодных водах рожениц основной группы выявило их активацию. Таким образом, риск реализа-

ции внутриутробной инфекции сопровождается изменением цитокинового профиля и активацией иммуновоспалительного процесса в микроокружении плода, что может являться потенциальным прогностическим фактором перехода внутриутробного инфицирования плода во внутриутробную инфекцию у новорожденного.

Анализ состояния новорожденных от матерей с РГГ показал, что при реализации внутриутробного инфицирования плода 8 из 22 новорожденных имели клинические признаки внутриутробной инфекции, а у 14 новорожденных в отсутствии «крупных» форм внутриутробной инфекции имел место подтвержденный факт инфицирования – наличие IgM и низкоavidных IgG к ВПГ в пуповинной крови и слюне.

Список литературы

1. Подольський В.В., Теслик Р.С., Подольський Вл.В. та ін. Клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності і пологів щодо внутрішньоутробного інфікування стану плода і новонародженого // Тавричеський медико-біологічний вестник. 2012. Т. 15, № 2, Ч. 1 (58). – С. 246–249.
2. Булавенко О.В. Перинатальные последствия внутриутробного инфицирования // Світ медицини та біології. 2012. № 4. С. 142–144.
3. Давыдова Ю.А. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных // Репродуктивная эндокринология. 2013. Т. 11, № 3. С. 17–35.
4. Щербина М.О., Вигівська Л.А., Капустник Н.В. Внутрішньоутробні інфекції – причина патологічних станів перинатального періоду // Перинатологія і педіатрія. 2016. № 2 (66). С. 65–69.
5. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность. Самара: ООО «Офорт», 2014. 239 с.
6. Longo S., Borghesi A., Tzialla C., Stronati M. IUGR and infections // Early Hum. Dev. 2014. Vol. 90, Suppl. 1. S. 42–44.
7. Долгушина Н. В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. М.: Триада-Х, 2009. 144 с.
8. Haun L., Kwan N., Hollier L.M. Viral infections in pregnancy // Minerva Ginecol. 2007. Vol. 59, № 2. P. 159–174.
9. Ferenc Banhidy, Istvan Dudas, Andrew E. Czeizel. Trimester dependent preterm births in pregnancy with genital herpes // Cent. Eur. J. Med. 2011. Vol. 6, № 4. P. 449–455.
10. Островская О.В., Наговицына Е.Б., Ивахнишина Н.М., Власова М.А. Врожденные и перинатальные герпесвирусные инфекции. Хабаровск: Изд. дом «Арно», 2014. 124 с.
11. Guerra B., Puccetti C., Cervi F. The genital herpes problem in pregnancy // G. Ital. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 147, № 5. P. 455–466.
12. Straface G., Selmin A., Zanardo V. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy // Infect. Dis. Obst. Gynecol. 2012. Article ID 385697-pages6.-doi:10.1155/2012/385697
13. Guerra B., Puccetti C., Cervi F. The genital herpes problem in pregnancy // G. Ital. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 147, № 5. P. 455–466.
14. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Санталова Г.В., Овчинникова М.А. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, № 4. С. 63–68.
15. Новикова О.Н., Ушицкая Г.А., Гребнева И.С., Фанасков С.В. Инфицированное плодное яйцо: исходы для матери и плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т. 9, № 5. С. 47–54.

Симптомы, которые характеризуют инфекционный процесс, в первые 2–3 дня жизни новорожденных не имеют четких специфических признаков. В связи с этим дети, рожденные без клинических проявлений внутриутробной инфекции, но с подтвержденным носительством инфекции, нуждаются в тщательном мониторинге за состоянием здоровья при дальнейшем их ведении.

Перспективы исследования: необходимость выделения групп беременных высокого инфекционного риска будут способствовать своевременному прогнозированию рождения детей с клиническими проявлениями инфекции, благодаря чему уменьшатся финансовые затраты на терапию таких детей и их последующую реабилитацию.

16. Хамадьянов У.Р., Русакова Л.А., Хамадьянова А.У. и др. Внутриутробное инфицирование плода: современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 5. С. 16–20.
17. Straface G., Selmin A., Zanardo V. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy // Infect. Dis. Obst. Gynecol. 2012. Article ID 385697-pages6.-doi:10.1155/2012/385697
18. Овчинникова М.А., Санталова Г.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Состояние здоровья детей от герпесинфицированных матерей, получавших противорецидивную терапию // Изв. Самарского научного центра Российской академии наук. 2015. Т. 17, № 2 (2). С. 351–356.
19. Медведев М.В. Основы доплерографии в акушерстве: практическое пособие для врачей. М.: Реал Тайм, 2010. 80 с.
20. Шеманаева Т.В., Воеводин С.М., Макаров И.О., Никитина И.В. Эхографические и иммунологические аспекты внутриутробной инфекции // Врач-аспирант. 2013. № 4.2 (59) С. 279–285
21. Зубков В.В., Рюмина И.И., Михайлова О.И., Тютюнник В.Л. Частота развития инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных при плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2012. № 3. С. 65–70.
22. Vedmedovska N., Rezeberga D., Teibe U. et al. Preventable maternal risk factors and association of genital infection with fetal growth restriction // Gynecol. Obstet. Invest. 2010. Vol. 70. № 4. P. 291–298.
23. Farkash E, Weintraub A.Y., Sergienko R. et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes // Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol. 2012. Vol. 162, № 1. P. 24–27.
24. Газазян М.Г., Мазенкина И.Н., Пономарева Н.А. Значимость ультразвуковых маркеров внутриутробного инфицирования для прогнозирования инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных // Врач-аспирант. 2012. Т. 51, № 2.1. С. 215–222.

Н.А. Щербина, Л.А. Вигівська

ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ ПЛОДА ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ЙОГО РЕАЛІЗАЦІЇ У СЕРОПОЗИТИВНИХ ВАГІТНИХ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ГЕНІТАЛЬНОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Обстежено 50 серопозитивних жінок із загостренням рецидивуючого генітального герпесу (РГГ) у II та III триместрах гестації. Серед соматичної патології вагітних з РГГ переважали захворювання сечовидільних шляхів. Ускладненнями перебігу вагітності були загроза переривання вагітності, затримка внутрішньоутробного розвитку, гіпоксія плода. Підвищення ехогенності ендотелію внутрішніх і провізорних органів є основними ультразвуковими ознаками внутрішньоутробного інфікування плода. Порушення фетоплацентарного і маточного кровотоку характеризувалися зниженням діастолічної швидкості кровотоку в основних судинах фетоплацентарного комплексу. У пацієнок з реалізацією внутрішньоутробного інфікування плода відзначалося зниження рівня активності протизапального ІЛ-10 і підвищення рівнів прозапальної активності цитокінів ІЛ-1 β і TNF- α . Симптоми, що характеризують інфекційний процес, в перші 2–3 дні життя, можуть не мати чітких специфічних ознак. Новонароджені без клінічних проявів внутрішньоутробного інфікування, але з підтвердженим носійством інфекції потребують ретельного моніторингу за станом здоров'я при подальшому спостереженні.

Ключові слова: внутрішньоутробне інфікування плода, герпетична інфекція, фетоплацентарний комплекс.

N.A. Shcherbina, L.A. Vygovskaya

PRENATAL DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE INFECTION AND RISK FACTORS OF ITS DEVELOPMENT IN SEROPOSITIVE PREGNANT IN EXACERBATION OF GENITAL HERPES VIRUS INFECTION

The study implied the assessment of risk factors for the development of intrauterine infection in infants born from mothers with exacerbation of recurrent HSV-1,2 infection. It involved examination of 50 seropositive women with exacerbation of recurrent genital herpes (RGH) in the 2nd and 3rd trimesters of gestation. The most common somatic disorders in pregnant with RGH were diseases of the urinary tract. Complications of pregnancy included threatened abortion, intrauterine growth retardation and fetal hypoxia. An increase in echogenicity of endothelium of internal and provisional organs was the main sonographic sign of intrauterine infection. Disturbance of fetoplacental and uterine blood flow was characterized by a decrease in diastolic blood flow velocity in the main vessels of the fetoplacental complex. Patients with

intrauterine infection were found to have a decrease in anti-inflammatory IL-10 activity and an increase in pro-inflammatory activity of IL-1 β and TNF- α cytokines. Symptoms typical for the infectious process in the first 2–3 days of life may not have clear specific signs. Newborns without clinical manifestations of intrauterine infection being confirmed carriers of the infection require careful monitoring of the state of health with further follow-up.

Keywords: *intrauterine infection, herpes infection, fetoplacental complex.*

Поступила 18.04.17

ПСИХОНЕВРОЛОГІЯ І НАРКОЛОГІЯ

УДК 616.85-039-07-008.447

М.М. Денисенко

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ НЕВРОТИЧНИХ РОЗЛАДІВ З АДИКЦІЯМИ В КЛІНІЧНІЙ КАРТИНІ

Викладено результати дослідження особливостей формування, перебігу та клініко-психопатологічних особливостей неврозів, коморбідних з адикціями. Проаналізовано початок, перебіг та тривалість невротичної хвороби, провідні психопатологічні чинники її формування та симптоматичні прояви. Встановлено, що неврози з адикціями в клінічній картині характеризуються підгострим або затяжним початком захворювання; переважанням приступоподібного або безперервного перебігу; одночасним сполученням гострих і хронічних психотравмуючих чинників, наявністю емоційно-ізоляційних психотравмуючих факторів (особливо при неврастенії); високим рівнем виразності невротичної симптоматики, зокрема вегетативних порушень (що властиво для всіх форм неврозів), а також тривожних і obsесивно-фобічних проявів при тривожно-фобічних розладах; депресивних, істеричних, астеничних та obsесивно-фобічних – при дисоціативних.

Ключові слова: невротичні розлади, адикції, клініко-психопатологічні особливості.

Питання психічного здоров'я населення набуває все більшої актуальності у зв'язку зі збільшенням рівня психічних і поведінкових розладів в загальній структурі захворюваності. Згідно з даними Європейської колегії нейропсихофармакології (ECNP) кількість осіб з розладами психічного здоров'я складала на кінець 2010 р. 1/3 населення Європи [1, 2]. В загальній структурі психічних захворювань переважна доля належить непсихотичним психічним розладам, що пов'язані перш за все зі стресовими, психотравмуючими факторами, зниженням адаптаційних ресурсів особистості в сучасних умовах геополітичних змін, загроз терористичних актів, військових конфліктів, зі стрімким темпом життя й інформаційного прогресу [1, 3]. Окрім стрімкого поширення, в структурі психічної патології відмічається тенденція до формування поєднаних, коморбідних психічних станів [4–6]. Одним із найчастіших варіантів коморбідності є поєднання невротичної хвороби з адитивними розладами. Так, стани залежності від різних об'єктів вживання фік-

суються у 61,82 % хворих на дисоціативні розлади, у 56,52 %, хворих на тривожно-фобічні розлади та у 56,52 % хворих на неврастенію [7]. Проте даних відносно особливостей перебігу, формування та протікання невротичних розладів з коморбідними адикціями в літературі немає, що може свідчити про певні труднощі в діагностиці і терапії подібних станів та обумовлює актуальність і доцільність такої роботи.

Мета – дослідити особливості формування, перебігу та клінічного оформлення невротичних розладів, коморбідних з адикціями.

В дослідженні взяли участь 150 хворих на невротичні розлади. Розподіл на групи порівняння здійснювали відповідно до результатів AUDIT-подібних тестів: пацієнти з адикціями (20 та більше балів) склали основну групу дослідження, а пацієнти без адикцій (до 20 балів) – контрольну. До основної групи увійшли 27 хворих з тривожно-фобічними розладами; 35 – з дисоціативними розладами та 26 – з неврастенією. До груп контролю увійшли

© М.М. Денисенко, 2017

22 особи з тривожно-фобічними розладами та по 20 осіб з дисоціативними розладами та неврастенією.

Були використані система AUDIT-подібних тестів для комплексної оцінки адиктивного статусу та клінічний опитувальник для виявлення й оцінки невротичних станів [8, 9].

Результати аналізу особливостей формування та перебігу невротичних розладів у хворих досліджуваних груп продемонстрували, що незалежно від форми та групи порівняння спостерігалось переважання підгострого початку захворювання як одного з найпоширеніших варіантів формування неврозів (табл. 1). Однак серед хворих на тривожно-фобічні і дисоціативні розлади, коморбідні з адикціями, окрім підгострого початку (55,56 та 51,43 %), спостерігалось також переважання затяжного типу (33,33 % та 31,43 %) формування невротичного захворювання, в той час як гострий початок захворювання у цих хворих зустрічався значно рідше: в 11,11 та 17,14 % випадків, ніж у хворих без адикцій – в 36,36 та 40,00 % випадків відповідно при $p=0,0321$ та $p=0,0469$. У хворих же на тривожно-фобічні й дисоціативні розлади без адикцій спостерігалось превалювання підгострого й гострого варіантів початку невротичної хвороб.

У хворих на неврастенію з адитивними порушеннями початок невротичного розладу також був переважно підгострим (53,85 %) або затяжним (38,48 %). При цьому саме затяжний тип формування невротичного розладу зустрічався достовірно частіше серед хворих на неврастенію з адикціями (38,48 %), ніж у хворих без адикцій (10 %) при $p=0,0259$, у той час як у хворих без адикцій формування неврастенії здебільшого відбувалось підгостро (в 80 % випадків) порівняно з хворими з адикціями (53,85 %) при $p=0,0472$.

Аналіз особливостей перебігу невротичного розладу показав, що тривожно-фобічні розлади, коморбідні з адикціями, характеризувались переважно приступоподібним (48,15 %) і безперервним (33,33 %) типами перебігу, в той час як перебіг тривожно-фобічних розладів без адикцій був переважно періодичним (45,45 %) і приступоподібним (40,91 %). Саме періодичний тип перебігу значно рідше спостерігався у хворих з адикціями при тривожно-фобічному неврозі (18,52 %), порівняно з хворими без адикцій (45,45 %) при $p=0,0331$.

У хворих на дисоціативні розлади також спостерігалась аналогічна ситуація: у хворих з адикціями перебіг невротичного захворювання був переважно приступоподібним (51,43 %) і безперервним (25,71 %), у той час як у хворих без адикцій переважали приступоподібний (55 %) та періодичний (35 %) типи перебігу. Однак ці дані є лише тенденцією, тому що статистично значущих відмінностей за цим показником серед хворих досліджуваних груп отримано не було.

У хворих на неврастенію відмічалось переважання приступоподібного та безперервного типів перебігу хвороби незалежно від груп порівняння, що відображало загальну специфіку формування цієї форми неврозу.

Переважає приступоподібного типу перебігу невротичних розладів свідчило про наявність у більшості хворих на неврози незалежно від форми та групи порівняння так званої невротичної готовності, коли майже незначний фактор призводив до запуску невротичної симптоматики.

Значне переважання періодичного типу перебігу хвороби у хворих на тривожно-фобічні розлади без адикцій свідчило про відсутність у них ознак невротичної особистості, на відміну від хворих з адикціями.

У хворих на тривожно-фобічні та дисоціативні розлади з адикціями, а також у всіх хворих на неврастенію спостерігається тенденція до формування невротичної особистості, про що свідчить збільшення відсотка безперервного перебігу хвороби.

За тривалістю хвороби статистичних відмінностей між групами порівняння отримано не було. Однак стає очевидною наступна тенденція: у хворих з адикціями невротичні розлади характеризуються більшою тривалістю (більш ніж до 1 року, а саме до 3-х та понад 3-х років) порівняно з хворими без адикцій, в групі яких частіше зустрічається тривалість невротичного розладу до 1 року.

Аналіз психогенних чинників за тривалістю дії показав, що у хворих на тривожно-фобічні та дисоціативні розлади з адикціями значно частіше відмічалось поєднання хронічних і гострих психотравм (в 37,04 та 45,71 % випадках) порівняно з хворими на ці ж форми неврозів без адикцій (13,64 та 20 % відповідно при $p=0,0495$ та $p=0,0389$). Поєднані психотравми значно посилювали дезадаптацію хворих і справляли дію за принципом останньої краплі. За тривалістю дії психо-

Таблиця 1. Особливості формування та перебігу

Критерій	F 40.8						
	з адикціями (n=27)		без адикцій (n=22)		p	з адикціями (n=35)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%		абс. ч.	%
Початок хвороби:							
гострий	3	11,11	8	36,36	0,0321	6	17,14
підгострий	15	55,56	11	50	0,2102	18	51,43
затяжний	9	33,33	3	13,64	0,0782	11	31,43
Перебіг хвороби:							
періодичний	5	18,52	10	45,45	0,0331	8	22,86
приступоподібний	13	48,15	9	40,91	0,2	18	51,43
безперервний	9	33,33	3	13,64	0,0782	9	25,71
Тривалість хвороби:							
до 1 року	5	18,52	7	31,82	0,1492	8	22,86
до 3 років	12	44,44	10	45,45	0,2262	19	54,29
понад 3 роки	10	37,04	5	22,73	0,141	9	25,71

Примітки: 1. F 40.8 – тривожно-фобічні розлади; F 44.7 – змішані дисоціативні (конверсійні).
2. Достовірність відмінностей між групами на рівні $p < 0,05$; $p < 0,01$ виділено заливкою сірого Тут і в табл. 2.

травмуючих факторів серед хворих на неврастенію двох груп порівняння достовірних відмінностей отримано не було (табл. 2).

Загалом у хворих на неврастенію обох груп переважали хронічні психотравмуючі чинники. В якості тенденції також відмічалась більша кількість поєднаних (хронічних і гострих) психогеній у хворих на неврастенію з адикціями.

При аналізі психотравмуючих чинників за сферами життєдіяльності значущих відмінностей між групами порівняння у хворих на тривожно-фобічні та дисоціативні розлади отримано не було.

Так, серед факторів психотравматизації у хворих на тривожно-фобічні розлади обох груп превалювали сімейно-особистісні психотравми (51,85 % у хворих з адикціями та

Таблиця 2. Провідні фактори психотравматизації, що призвели

Фактори психотравматизації	F 40.8				p
	з адикціями (n=27)		без адикцій (n=22)		
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
За тривалістю дії:					
гострі	6	22,22	10	45,45	0,0571
хронічні	11	40,74	10	45,45	0,2159
поєднані	10	37,04	3	13,64	0,0495
За сферами життєдіяльності:					
пов'язані з професійною діяльністю (втрата роботи, службові конфлікти, напруга/навантаження на роботі тощо)	7	25,93	5	22,73	0,2535
матеріально-побутові (погіршення матеріально-побутового рівня життя, зміна місця проживання тощо)	3	11,11	1	4,55	0,3037
пов'язані зі здоров'ям (власна хвороба, хвороба близької людини, ятрогенії)	13	48,15	9	40,91	0,2008
сімейно-особистісні (розпад сім'ї, сімейно-побутові конфлікти, відсутність емоційної підтримки, ревності, зрада)	14	51,85	11	50	0,2239
емоційно-ізоляційні (пов'язані з відчуттям самотності)	6	22,22	1	4,55	0,0758
стресові потрясіння (ДТП, нещасні випадки, арешти, злочинні дії тощо)	2	7,41	2	9,09	0,3827

невротичного розладу у хворих досліджуваних груп

F 44.7			F 48.0				
без адикцій (n=20)		p	з адикціями (n=26)		без адикцій (n=20)		p
абс. ч.	%		абс. ч.	%	абс. ч.	%	
8	40	0,0469	2	7,69	2	10	0,3784
9	45	0,1993	14	53,85	16	80	0,0472
3	15	0,1093	10	38,46	2	10	0,0259
7	35	0,1533	3	11,54	4	20	0,1545
11	55	0,214	12	46,15	9	45	0,2337
2	10	0,1121	11	42,3	7	35	0,2125
8	40	0,0997	5	19,23	7	35	0,1311
9	45	0,1783	12	46,15	9	45	0,2336
3	15	0,1835	9	34,61	4	20	0,1488

розлади; F 48.0 – неврастенія.
кольору різної інтенсивності.

50 % у хворих без адикцій) та психотравми, пов'язані зі здоров'ям (48,15 % у хворих з адикціями та 40,91 % у хворих без адикцій). У хворих на дисоціативні розлади провідними факторами психотравматизації були сімейно-особистісні (у 68,54 % хворих з адикціями та у 85 % хворих без адикцій), також в значній кількості у хворих цієї групи були представлені психотравми зі сфери професійної діяльності до розвитку невротичного захворювання

ності (у 28,57 % хворих з адикціями та у 30 % хворих без адикцій) та зі сфери здоров'я (у 31,43 % хворих з адикціями та у 30 % хворих без адикцій). Відмінності між групами порівняння для цих форм неврозів відмічались лише на рівні тенденції за представленістю емоційно-ізоляційних факторів, які частіше відмічали хворі на адикції (22,22 % хворих на тривожно-фобічні розлади та 20 %

F 44.7					F 48.0				
з адикціями (n=35)		без адикцій (n=20)		p	з адикціями (n=26)		без адикцій (n=20)		p
абс. ч.	%	абс. ч.	%		абс. ч.	%	абс. ч.	%	
10	28,57	9	45	0,1098	5	19,23	5	25	0,2502
9	25,71	7	35	0,1840	12	46,15	10	50	0,2261
16	45,71	4	20	0,0389	9	34,62	5	25	0,2019
10	28,57	6	30	0,2392	9	34,62	10	50	0,1389
2	5,71	1	5	0,4536	5	19,23	2	10	0,2335
11	31,43	6	30	0,2369	6	23,08	4	20	0,2736
24	68,54	17	85	0,1093	10	38,46	12	60	0,0848
7	20	2	10	0,2009	5	19,23	–	–	0,048
3	8,57	0	0	0,2495	–	–	–	–	–

хворих на дисоціативні розлади), у той час як хворі без адикцій вказували на ці фактори в 4,55 та 10 % випадків.

У хворих на неврастенію обох груп найчастіше фіксувались психотравми в сімейно-особистісній (у 38,46 % хворих з адикціями та у 60 % хворих без адикцій) та професійній (у 34,62 % хворих з адикціями та у 50 % хворих без адикцій) сферах. Відмінності між групами порівняння при неврастенії спостерігалися в значному переважанні емоційно-ізоляційних факторів, що були пов'язані з відчуттям самотності, у хворих з адикціями (19,23 %), у той час як у хворих без адикцій наявність подібних психотравм не була зафіксована ($p=0,048$).

Особливості та виразність невротичної симптоматики у обстежених хворих представлена в табл. 3. Так, хворі на тривожно-фобічні

сивно-фобічних порушень ($-1,4\pm 0,75$), однак значно меншого рівня виразності, ніж у хворих з адикціями.

У хворих на змішані дисоціативні розлади (F 44.7), що коморбідні з адикціями, також спостерігалась значно вища виразність невротичної симптоматики, зокрема за шкалами невротичної депресії ($-4,13\pm 0,69$; $p=0,0638$), вегетативних порушень ($-4,59\pm 1,4$; $p=0,0472$), істеричного типу реагування ($-3,47\pm 0,71$; $p=-0,0449$), obsесивно-фобічних порушень ($-3,25\pm 0,77$; $p=0,0499$) та астенії ($-2,34\pm 0,82$; $p=0,0328$) в порівнянні з хворими цієї ж групи без адикцій ($-1,36\pm 0,96$; $-0,36\pm 1,24$; $-0,94\pm 1,05$; $-0,76\pm 0,94$ та $1,39\pm 1,00$ відповідно). Тобто в клініці змішаного дисоціативного розладу, що коморбідний з адикціями, відмічалась висока інтенсивність провідних порушень (істеричних

Таблиця 3. Виразність невротичної симптоматики у обстежених осіб

Шкали	F 40.8		
	з адикціями (n=27)	без адикцій (n=22)	p
Тривога	$-3,44\pm 0,87$	$-0,16\pm 0,86$	0,0107
Невротична депресія	$-0,89\pm 0,91$	$0,72\pm 0,78$	0,1761
Астенія	$-3,50\pm 0,87$	$-1,72\pm 0,95$	0,1852
Істеричний тип реагування	$-1,57\pm 0,89$	$0,02\pm 0,76$	0,1802
Obsесивно-фобічні порушення	$-4,49\pm 0,68$	$-1,4\pm 0,75$	0,0025
Вегетативні порушення	$-3,96\pm 1,43$	$0,25\pm 1,14$	0,027

Примітки: 1. Значення подано у форматі «Середня арифметична \pm стандартна похибка середньої»
 2. F 40.8 – тривожно-фобічні розлади; F 44.7 – змішані дисоціативні (конверсійні) розлади;
 3. Достовірність відмінностей між групами на рівні $p<0,05$ та $p<0,01$ виділено заливкою сірого
 4. Діагностичні коефіцієнти оцінки рівня невротизації мають зворотне значення: чим нижчий хворобливих проявів за розладами, які оцінюються, є показник « $-1,28$ ».

розлади (F 40.8), що коморбідні з адикціями, відмічали значно вищий рівень виразності тривоги ($-3,44\pm 0,87$; $p=0,01$), obsесивно-фобічних ($-4,49\pm 0,68$; $p=0,0025$) та вегетативних ($-3,96\pm 1,43$; $p=0,027$) порушень порівняно з хворими тієї ж форми неврозу без адикцій в клінічній картині ($-0,16\pm 0,86$; $-1,4\pm 0,75$; $0,25\pm 1,14$ відповідно). Тобто саме інтенсивність провідної симптоматики (тривоги, фобій та obsесій), а також вегетативних порушень у хворих з адикціями була значно вищою. В клініці тривожно-фобічних розладів, коморбідних з адикціями, переважали obsесивно-фобічні розлади ($-4,49\pm 0,68$), вегетативні прояви ($-3,96\pm 1,43$), астенізація ($-3,50\pm 0,87$) та тривога ($-3,44\pm 0,87$), у той час як клінічна картина тривожно-фобічних розладів без адикцій характеризувалась наявністю астенічної симптоматики ($-1,72\pm 0,95$) та obsес-

симптомів) з виразною соматовегетативною симптоматикою, депресивними, obsесивними проявами та астенізацією. Так, в стані хворих з адикціями найбільш інтенсивними були вегетативні порушення ($-4,59\pm 1,4$), депресивні прояви ($-4,13\pm 0,69$), істеричний тип реагування ($-3,47\pm 0,71$) та obsесивно-фобічні порушення ($-3,25\pm 0,77$), також спостерігалась наявність астенічної ($-2,34\pm 0,82$) та тривожної ($-2,09\pm 0,86$) невротичної симптоматики. Хворі ж на дисоціативні розлади без адикцій відмічали в своєму стані на рівні хворобливих переважно симптоми невротичної депресії ($-1,36\pm 0,96$) і то значно меншої інтенсивності, ніж в групі хворих з адикціями. За іншими шкалами у хворих без адикцій проявів хворобливого стану зафіксовано не було.

У хворих на неврастенію (F 48.0) з адикціями в клінічній картині також відмічалась

більша інтенсивність психопатологічних проявів, зокрема виразність соматовегетативних порушень ($-4,63 \pm 1,11$; $p=0,0212$), порівняно з хворими на неврастенію без адикцій ($-0,51 \pm 1,33$). Хворі на неврастенію з адикціями у своєму стані відмічали виразні депресивні прояви ($-4,75 \pm 0,74$) та вегетативні порушення ($-4,63 \pm 1,11$), а також інші психопатологічні прояви, інтенсивність яких відповідала хворобливому стану: істеричний тип реагування ($-2,15 \pm 0,78$), obsesивно-фобічні порушення ($-2,11 \pm 0,81$), астенія ($-2,04 \pm 0,63$) та тривога ($-1,85 \pm 0,86$). Хворі ж на неврастенію без адикцій відмічали на рівні хворобливого стану наявність лише симптомів невротичної депресії ($-2,58 \pm 1,01$).

В результаті проведеного аналізу особливостей формування, перебігу та клінічного оформлення невротичних розладів з комор-

У формуванні невротичних розладів з адикціями були задіяні переважно поєднані варіанти психотравм, тобто одночасне сполучення гострих і хронічних психотравмуючих чинників (особливо при тривожно-фобічних і дисоціативних розладах) з різних сфер життєдіяльності людини; окрім цього значна доля у формуванні неврозів з адикціями належала емоційно-ізоляційним психотравмуючим чинникам, що пов'язані з переживанням відчуття самотності й відчуженості (особливо при неврастенії).

Клінічні прояви неврозів з коморбідними адикціями характеризуються виразною інтенсивністю й різномаяттям клініко-психопатологічних симптомів: високим ступенем виразності вегетативних порушень (при всіх формах неврозів); тривожних та obsesивно-фобічних проявів (при тривожно-фобічних

(результати обстеження за допомогою опитувальника Яхіна-Менделевича)

F 44.7			F 48.0		
з адикціями (n=35)	без адикцій (n=20)	p	з адикціями (n=26)	без адикцій (n=20)	p
-2,09±0,86	0,61±1,12	0,0638	-1,85±0,86	-0,29±0,91	0,2201
-4,13±0,69	-1,36±0,96	0,0257	-4,75±0,74	-2,58±1,01	0,0857
-2,34±0,82	1,39±1,00	0,0328	-2,04±0,63	-0,20±1,09	0,1359
-3,47±0,71	-0,94±1,05	0,0449	-2,15±0,78	-0,86±1,09	0,3321
-3,25±0,77	-0,76±0,94	0,0499	-2,11±0,81	-0,84±0,75	0,2632
-4,59±1,4	-0,36±1,24	0,0472	-4,63±1,11	-0,51±1,33	0,0212

арифметичної» ($M \pm m$).

F 48.0 – неврастенія.

кольору різної інтенсивності.

показник, тим вищий рівень невротизації, і навпаки. Критичним рівнем, що свідчить про наявність

бідними адикціями були виділені їх певні специфічні ознаки, які полягали в наступному.

Невротичні розлади, коморбідні з адикціями, характеризуються підгострим або затяжним початком, переважанням приступоподібного або безперервного перебігу.

розладах); депресивних, істеричних, астеничних та obsesивно-фобічних (при дисоціативних).

Отримані дані можуть бути використані для удосконалення програм діагностики, профілактики та терапії хворих на неврози.

Список літератури

1. Волошин П.В., Марута Н.А. Стратегия охраны психического здоровья населения Украины: современные возможности и препятствия // Український вісник психоневрології. 2015. Т. 23, Вип. 1 (82). С. 5–11.

2. Статистичний довідник / ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», 2015 р.

3. Зільберблат Г.М. Реформування психіатричної служби крізь призму наркологічних проблем // Український вісник психоневрології. 2015. Т. 23, Вип. 3 (84). С. 74–78.

4. Гуревич Г.Л. Коморбидные расстройства в наркологической практике. М.: Медпрактика-М, 2007. 120 с.

5. Зальмунин К.Ю., Менделевич В.Д. Химические и нехимические аддикции в аспекте сравнительной аддиктологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвыпуск. 2014. 114 (5). С. 3–8.

6. Марута Н.А. Проблема коморбидности в современной психиатрии. Теоретический, клинический, терапевтический и организационные аспекты // Здоров'я України. 2013. 30.12.2013. С. 38–39.

7. Денисенко М.М. Адикції хворих на невротичні розлади // Вісник проблем біології і медицини. 2016. Вип. 3, Т. 1 (131). – С. 91–96.

8. Менделевич В.Д. Психология девиантного поведения. Учеб. пособие. СПб.: Речь, 2005. 445 с.

9. Система AUDIT-подобных тестов для комплексной оценки аддиктивного статуса индивида и популяции [Электронный ресурс] /Линский И.В., Минко А.И., Артемчук А.Ф. и др. // Новости украинской психиатрии. Киев–Харьков, 2009. Режим доступа: <http://www.psychiatry.ua/articles/paper313.htm>

М.М. Денисенко

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С АДДИКЦИЯМИ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ

Изложены результаты исследования особенностей формирования, течения и клинико-психопатологических особенностей неврозов, коморбидных с аддикциями. Проанализированы особенности начала, течения и длительности, а также клиники невротической болезни с коморбидными аддикциями. Установлено, что неврозы с аддикциями в клинической картине характеризуются подострым или затяжным началом; преобладанием приступообразного или непрерывного типа течения; сочетанием острых и хронических психотравм, наличием эмоционально-изоляционных психотравмирующих факторов (особенно при неврастении); высоким уровнем выраженности невротической симптоматики, в частности вегетативных нарушений (что характерно для всех форм неврозов), а также тревожных и обсессивно-фобических проявлений при тревожно-фобических расстройствах; депрессивных, истерических, астенических и обсессивно-фобических – при диссоциативных.

Ключевые слова: невротические расстройства, аддикции, клинико-психопатологические особенности.

М.М. Denysenko

CLINICO-PSYCHOPATHOLOGICAL SIGNS OF NEUROTIC DISORDERS WITH ADDICTIONS IN THE CLINICAL PICTURE

The article presents the results of studies of the formation and flow of clinical and psychopathological features of neurosis, comorbid with addiction. The features of the beginning, the course and duration of clinic and neurotic illness with comorbid addiction. It was found that neurosis with addictions in the clinical picture characterized by subacute or protracted beginning; prevalence of paroxysmal or continuous flow type; a combination of acute and chronic psychotrauma, the presence of emotional insulation stressful factors (especially for neurasthenia); a high level of expression of neurotic symptoms, in particular, vegetative disorders (which is typical for all forms of neurosis), as well as anxiety and obsesiv-phobic manifestations in anxiety and phobic disorders; depressive, hysterical, and asthenic obsessive-phobic in dissociative disorder.

Keywords: neurotic disorders, addiction, clinical and psychopathological features.

Поступила 16.01.17

УДК 616.89-008.33

*Т.М. Радченко, М.О. Овчаренко, І.С. Гайдаш**ДЗ «Луганський державний медичний університет МОЗ України», м. Рубіжне*

МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС НАРКОЗАЛЕЖНИХ ЖІНОК З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ

Вивчено стан перекисного окиснення ліпідів і ферментативної системи антиоксидантного захисту у жінок з малопродієнтним варіантом опіоїдної залежності з коморбідною патологією щитовидної залози – хронічним автоімунним тиреоїдитом з гіпотиреозом. Встановлено, що у жінок з малопродієнтним варіантом опіоїдної залежності і наявністю хронічного автоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом має місце найбільша активація перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів системи антиоксидантного захисту, ніж у наркозалежних жінок з відсутністю коморбідної патології щитовидної залози. Замісна гормональна терапія з застосуванням левотироксину покращує показники перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту.

Ключові слова: *опіоїдна залежність, хронічний автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.*

При ретельному соматичному обстеженні наркозалежних хворих вдається визначити багато коморбідної патології шлунково-кишкового тракту, серцевої, нервової, ендокринної, імунної систем тощо [1]. Наявність цих захворювань може бути значущим патогенетичним фактором розвитку псевдоабстинентного синдрому, коли пацієнти розцінюють симптоми патології внутрішніх органів як перші ознаки «ломки» і відновлюють вживання наркотиків [2, 3].

В даний час доведена важлива роль продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у регуляції проліферативних і трофічних процесів тканин різних органів, у тому числі й мозку [4, 5]. Поряд з активацією ПОЛ, у хворих, які страждають на опіоїдну залежність, відзначається недостатність системи антиокислювального захисту (АОЗ) [6, 7].

Роль патології щитовидної залози як чинника, здатного спровокувати виникнення псевдоабстинентного синдрому у жінок, хворих на опіоїдну залежність, а також їх метаболічний статус (ПОЛ, система АОЗ) вивчені недостатньо.

Мета дослідження – вивчити метаболічний статус жінок з малопродієнтним перебігом опіоїдної залежності на тлі коморбідної патології щитовидної залози, а саме

при наявності хронічного автоімунного тиреоїдиту (ХАІТ) і гіпотиреозу.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 165 жінок віком від 18 до 45 років, середній вік – (31,5±1,6) року, з малопродієнтним варіантом опіоїдної залежності, з яких у 74 осіб (44,85 %) була діагностована коморбідна патологія щитовидної залози – ХАІТ з гіпотиреозом. Ці хворі були розподілені на дві групи: основну (38 осіб) і групу співставлення (36 осіб). Хворим основної групи, крім загальноприйнятого лікування, була призначена замісна гормональна терапія – левотироксин в дозі від 50 до 150 мкг на добу; хворим групи співставлення протягом спостереження була призначена лише загальноприйнята терапія.

Інтенсивність хемілюмінесценції сироватки крові вивчали на хемілюмінометрі «Emilite-1.105» спільного виробництва Німеччина–Росія, який був зв'язаний інтерфейсом з комп'ютером IBM 486 DX-2-80 для реєстрації показників приладу в реальному масштабі часу [8]. Визначали спонтанну хемілюмінесценцію (СХЛ), індуковану хемілюмінесценцію (ІХЛ) та площу хемілюмінограми. Дієнові кон'югати (ДК) ненасичених вищих жирних кислот вивчали за допомогою методу [9], малоновий діальдегід (МДА) –

© Т.М. Радченко, М.О. Овчаренко, І.С. Гайдаш, 2017

методу [10], активність каталази – методу [6], активність супероксиддисмутази (СОД) – методу [11]. Отримані дані статистично обробили методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження показників надслабкого хемілюмінесцентного світіння сироватки крові у наркозалежних жінок наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Показники надслабкого світіння сироватки крові жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і коморбідною патологією щитовидної залози

Показник	Здорові донори (n=49)	Жінки з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності	
		без ХАІТ (n=91)	з ХАІТ (n=74)
СХЛ, ум. од.·10 ⁻²	2,4±0,20 (0,2–5,6; 1,5–3,3)	3,6±0,25* (0,7–8,3; 2,4–7,0)	6,3±0,30** (1,7–12,6; 4,2–10,3)
ІХЛ, ум. од.·10 ⁻²	4,1±0,4 (1,2–2,7; 2,2–5,6)	6,5±0,4* (2,2–9,4; 4,6–9,3)	11,6±0,5** (3,9–29,3; 8,2–14,1)
Площа хемілюмінограми, ум. од.	57,9±5,1 (15,7–135,3; 39,8–88,1)	95,7±6,5* (25,2–174,6; 57,9–116,5)	174,6±10,4** (39,7–213,0; 79,2–185,5)

Примітка. Значення медіани (Me) та похибки медіани (me) (Me±me), в дужках вказані мінімальні та максимальні значення у вибірках та значення нижнього (Q25) і верхнього квантилей Q75 (Q25–75); * вірогідна відмінність від показників групи донорів (p<0,001 за Манном–Уїтні); # вірогідна відмінність від показників групи жінок з МП перебігом ОЗ без ХАІТ, p<0,001.

Тут і в табл. 2–4.

Як видно із даних табл. 1, вживання наркотичних речовин збільшує надслабке світіння сироватки крові, що відображає активацію процесів ПОЛ. При цьому найбільша активація пероксидації ліпідів мала місце в групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і наявністю хронічного автоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом. В групі цих хворих СХЛ була в 2,63 і 1,75 рази вище аналогічних показників, відповідно, в групі здорових донорів і групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і відсутністю коморбідної патології щитоподібної залози (всі співставлення статистично значущі).

Аналогічна ситуація реєструвалась і по відношенню до ІХЛ, яка відображає концентрацію прооксидантних речовин в сироватці крові. В групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і відсутністю коморбідної патології щитоподібної залози показник ІХЛ в 1,59 рази перевищував такий в групі здорових донорів (p<0,001). В групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і наявністю хронічного автоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом показник ІХЛ був у 2,83 і в 1,78 рази вище аналогічних показників в групі здорових донорів і в групі жінок з малопрогредієнтним

перебігом опіоїдної залежності і відсутністю коморбідної патології щитовидної залози, відповідно (всі співставлення статистично значущі).

При оцінці площі перекисно-індукованої хемілюмінесценції як показника, що відображає співвідношення процесів ПОЛ і антиоксидантного захисту сироватки крові,

встановлено, що в групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і наявністю хронічного автоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом показник площі хемілюмінограми перевищує аналогічний показник в групі здорових донорів в 3,02 рази і в 1,82 рази перевищує в групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і відсутністю коморбідної патології щитоподібної залози (p<0,001).

Результати дослідження концентрацій метаболітів ПОЛ в сироватці крові наркозалежних жінок наведені в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, в групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і відсутністю коморбідної патології щитовидної залози вміст ДК в сироватці крові перевищує аналогічний показник здорових донорів в 1,17 рази, а вміст МДА – в 1,31 рази (p<0,001).

В групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і наявністю хронічного автоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом вміст ДК був в 1,61 рази вищий за показник здорових донорів і в 1,38 рази вищий за показник в групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і відсутністю коморбідної патології щитовидної залози. Для МДА подібні ступені

Таблиця 2. Показники ПОЛ сироватки крові жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і коморбідною патологією щитовидної залози, мкмоль/л

Показник	Здорові донори (n=49)	Жінки з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності	
		без ХАІТ (n=91)	з ХАІТ (n=74)
ДК	5,4±0,2 (1,36–7,23; 2,17–6,07)	6,3±0,3* (2,08–11,18; 3,52–8,40)	8,72±0,4** (2,79–14,53; 5,14–12,07)
МДА	4,2±0,1 (0,92–6,27; 2,37–5,19)	5,5±0,3* (1,36–8,11; 3,74–7,15)	7,3±0,3** (2,18–13,74; 5,33–11,07)

збільшення склали відповідно 1,66 і 1,47 раза. В усіх наведених співставленнях розбіжності статистично вірогідні.

Результати дослідження активності ферментативної системи АОЗ в сироватці крові наркозалежних жінок наведені в табл. 3.

активності СОД складо 1,12 раза (відповідно $p < 0,05$ і $p < 0,001$).

Привертає до себе увагу той факт, що у наркозалежних жінок на тлі активації процесів ПОЛ відбувається і зростання активності ферментів системи АОЗ. Ймовірно, це

Таблиця 3. Показники ферментативної системи АОЗ сироватки крові жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і коморбідною патологією щитоподібної залози

Показник	Здорові донори (n=49)	Жінки з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності	
		без ХАІТ (n=91)	з ХАІТ (n=74)
Каталаза, мкат/г·л	14,3±0,6 (3,93–23,71; 9,24–17,53)	18,2±0,7* (5,06–28,46; 11,06–25,43)	27,8±1,1** (10,65–39,52; 19,23–36,08)
СОД, МО/мгНб	6,5±0,3 (2,07–10,26; 4,17–8,05)	7,3±0,4* (2,58–12,07; 5,14–11,05)	10,8±0,5** (3,16–21,13; 7,23–18,47)

Як видно з даних табл. 3, у наркозалежних жінок має місце збільшення в сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ – каталази і СОД. При цьому найбільші ступені зростання активності СОД і каталази реєструвалися в групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і наявністю коморбідної патології щитовидної залози. У даного контингенту пацієнток активність каталази була в 1,94 раза вищою за подібний показник в групі здорових і в 1,53 раза вище ніж в групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і відсутністю коморбідної патології щитовидної залози (в обох співставленнях $p < 0,001$). Подібні ступені зростання активності СОД в сироватці крові наркозалежних жінок з коморбідною патологією щитовидної залози склали відповідно 1,66 і 1,48 раза, що в обох порівняннях було статистично значущим.

Підвищення активності каталази і СОД в групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і відсутністю коморбідної патології щитовидної залози було суттєво меншим, а саме активність каталази у них була збільшена порівняно з групою здорових донорів лише в 1,27 раза, а збільшення

обумовлено виходом внутрішньоклітинних ферментів системи АОЗ внаслідок цитолізу, пов'язаного з дією наркотику, а також аутоімунного цитолізу, який має місце при ХАІТ.

Показники ПОЛ і ферментативної системи АОЗ у наркозалежних жінок основної групи та групи співставлення до проведення замісної гормональної терапії вірогідних розбіжностей між собою не мали. Як видно із даних табл. 4, під впливом комплексного лікування з використанням левотироксину показники ПОЛ і ферментативної системи АОЗ у наркозалежних жінок з коморбідною патологією щитовидної залози суттєво покращувалися. Це мало прояв в зниженні активності пероксидації ліпідів і зменшенні в сироватці крові активності ферментів системи АОЗ.

Після проведення замісної гормональної терапії показник СХЛ у пацієнток основної групи був в 1,41 раза нижче аналогічного показника в групі співставлення, показник ІХЛ був нижче в 1,62 раза, а площа хемілюмінограми була меншою в 1,55 раза.

Позитивні зміни, що були зареєстровані при виконанні хемілюмінесцентних досліджень, підтверджувались також позитивними

Таблиця 4. Показники ПОЛ і ферментативної системи АОЗ у наркозалежних жінок з коморбідною патологією щитовидної залози після проведення замісної терапії

Показник	Здорові донори (n=49)	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)
СХЛ, ум. од. $\cdot 10^{-2}$	2,4 \pm 0,20 (0,2–5,6; 1,5–3,3)	4,2 \pm 0,17** (1,2–6,5; 2,7–5,8)	5,9 \pm 0,24# (1,5–10,4; 3,5–8,9)
ІХЛ, ум. од. $\cdot 10^{-2}$	4,1 \pm 0,4 (1,2–2,7; 2,2–5,6)	6,5 \pm 0,3** (2,6–16,1; 4,3–9,7)	10,5 \pm 0,4# (3,2–20,3; 7,2–12,8)
Площа хемілюмінограми, ум. од.	57,9 \pm 5,1 (15,7–135,3; 39,8–88,1)	83,6 \pm 5,3** (33,6–119,5; 52,1–107,5)	129,6 \pm 7,5# (28,9–184,7; 65,8–157,4)
ДК, мкмоль/л	5,4 \pm 0,2 (1,36–7,23; 2,17–6,07)	6,37 \pm 0,3** (1,64–10,42; 2,55–8,17)	8,04 \pm 0,4# (2,27–12,85; 4,95–11,71)
МДА, мкмоль/л	4,2 \pm 0,1 (0,92–6,27; 2,37–5,19)	5,3 \pm 0,2** (0,95–8,12; 2,94–6,75)	6,7 \pm 0,3# (1,74–12,06; 5,03–10,20)
Каталаза, мкат/ч·л	14,3 \pm 0,6 (3,93–23,71; 9,24–17,53)	19,7 \pm 0,8** (5,75–26,17; 8,29–25,06)	25,2 \pm 1,0# (8,75–33,54; 17,63–31,82)
СОД, МО/мгНВ	6,5 \pm 0,3 (2,07–10,26; 4,17–8,05)	7,8 \pm 0,3** (2,36–16,40; 4,52–11,17)	9,5 \pm 0,4# (2,85–20,09; 6,33–18,05)

змінами концентрацій ДК і МДА в сироватці крові. В основній групі пацієнток концентрація в сироватці крові ДК після лікування була в 1,26 раза меншою за аналогічну в групі співставлення, а концентрація МДА – меншою в 1,26 раза.

Зменшення активності ПОЛ і, як наслідок цього, стабілізація біологічних мембран, у тому числі і в мітохондріях, супроводжувались зниженням активності в сироватці крові пацієнток основної групи ключових ферментів системи АОЗ – каталази і СОД. Після проведення замісної гормональної терапії в основній групі рівень активності в сироватці крові каталази був в 1,28 раза нижче подібного рівня активності каталази в групі співставлення, а рівень активності СОД був нижчим в 1,22 раза.

Висновки

1. Метаболічному статусу наркозалежних жінок притаманне збільшення активності процесів ПОЛ, про що свідчить зростання в сироватці крові спонтанної хемілюмінесценції, індукованої хемілюмінесценції, а також концентрацій проміжних – дієнових кон'югат, і кінцевих – малонового діальдегіду,

метаболітів пероксидації ліпідів. Активність ПОЛ у цього контингенту хворих пов'язана також з підвищенням в сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ – каталази і супероксиддисмутази. Найбільші порушення активності ПОЛ і ферментативної системи АОЗ мають місце в групі жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності з наявністю хронічного автоімунного тиреоїдиту і гіпотиреозу.

2. Використання левотироксину в якості замісної гормональної терапії в лікуванні жінок з малопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності і з коморбідним хронічним автоімунним тиреоїдитом і гіпотиреозом позитивно впливає на стан ПОЛ і ферментативну систему АОЗ. Це має прояв у зниженні показників хемілюмінесцентного світіння сироватки крові наркозалежних жінок (спонтанна хемілюмінесценція, індукована хемілюмінесценція, площі хемілюмінограми), в зменшенні концентрацій сироваткових метаболітів ПОЛ – дієнових кон'югат і малонового діальдегіду, а також в зменшенні активності в сироватці крові ключових ферментів системи антиокислювального захисту – каталази і супероксиддисмутази.

Список літератури

1. Овчаренко Н.А., Сосин И.К., Пинский Л.Л., Мишнев В.Д. Опиоидная зависимость и хронический гепатит С / под. ред. Н.А. Овчаренко. – Луганск: Промпечать, 2014. – 340 с.
2. Плоткин Ф.Б. Псевдоабстинентный синдром в клинике аддикций: патогенетические механизмы и терапевтическая тактика // Наркология. 2010. № 1. С. 93–98.

3. Стрелец Н.В., Уткин С.И., Григорьева Е.Ю. и др. Псевдоабстинентный синдром при различных формах зависимости: клиника и лечение // Вопросы наркологии. 2000. № 1. С. 30–39.
4. Глебов А.Н., Зинчук В.В. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при окислительном стрессе в условиях коррекции L-аргигин-NO-системы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 141, № 4. С. 368–370.
5. Душкин М.И., Кудинова Е.Н., Шварц Я.Ш. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 2. С. 18–25.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майоров И.Г. и др. Метод определения активности каталазы / Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19.
7. Щеглова Е.Л., Высокогорский В.Е., Индутный А.В., Воложанина Е.В. Активность ферментов антиоксидантной защиты в крови подростков при острой алкогольной интоксикации // Наркология. 2014. № 10. С. 64–67.
8. Сидорик Е.П., Баглей Е.А., Данко М.И. Биохемилюминесценция клеток при опухолевом процессе. К.: Наук. думка, 1989. 219 с.
9. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 63–64.
10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
11. Чивари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лабораторное дело. 1985. № 11. С. 16–18.

Т.Н. Радченко, Н.А. Овчаренко, И.С. Гайдаш

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС НАРКОЗАВИСИМЫХ ЖЕНЩИН С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Изучено состояние перекисного окисления липидов и ферментативной системы антиоксидантной защиты у женщин с малопрогрессирующим вариантом опиоидной зависимости с коморбидной патологией щитовидной железы – аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом. Установлено, что у женщин с малопрогрессирующим вариантом опиоидной зависимости и наличием аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза имеет место наибольшая активация перекисного окисления липидов и активность ферментативной системы антиоксидантной защиты, чем у наркозависимых женщин с отсутствием коморбидной патологии щитовидной железы. Заместительная гормональная терапия с использованием левотироксина улучшает показатели перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: опиоидная зависимость, хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

T.N. Radchenko, N.A. Ovcharenko, I.S. Gaidash

METABOLIC STATUS OF DRUG-DEPENDENT WOMEN WITH COMORBID PATHOLOGY OF THE THYROID GLAND AND ITS CORRECTION

The article is devoted to the study of the state of lipid peroxidation and the enzymatic system of antioxidant protection in women with a little progressive variant of opioid dependence with the comorbid pathology of the thyroid gland – autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. It has been established that in women with a little progressive variant of opioid dependence and the presence of autoimmune thyroiditis and hypothyroidism, the greatest activation of lipid peroxidation and the activity of the enzymatic system of antioxidant protection occur then in drug-dependent women with no comorbid pathology of the thyroid gland. Replacement hormonal therapy with levothyroxine improves lipid peroxidation and antioxidant protection.

Keywords: opioid dependence, chronic autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, lipid peroxidation, antioxidant system.

Поступила 16.05.17

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616-006.6-091.8:616-008.9

*О.В. Лазарук, І.С. Давиденко, О.М. Давиденко**ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці***ПРОГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ МЕТАСТАЗУВАННЯ ПРОТОВОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ НА ПІДСТАВІ ГІСТОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ОКРЕМИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БІЛКІВ**

Досліджено 162 випадки інвазивної протокової карциноми: 97 з метастазами та 65 без них. Кількісно оцінено вільні NH_2 -групи білків, а також «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім. Встановлено, що оптична густина забарвлення на вільні NH_2 -групи білків в епітеліальних пухлинних клітинах є суттєво вищою в спостереженнях з метастазами пухлини в порівнянні зі спостереженнями без метастазів пухлини. Оптична густина забарвлення на вільні NH_2 -групи білків у сполучнотканинних волокнах (зона I), навпаки, є нижчою, ніж в спостереженнях з метастазами пухлини в порівнянні зі спостереженнями без метастазів пухлини. Враховуючи отримані дані щодо вільних NH_2 -груп білків, в якості робочого показника застосували паренхіматозно-стромальний коефіцієнт. При дослідженні кислих, основних білків виявлено, що при наявності пухлинних метастазів протокового раку грудної залози величина коефіцієнта R/B у середньому перевищує показники в спостереженнях без метастазів як в пухлинних клітинах, так і в сполучнотканинних волокнах. На підставі отриманих даних були розраховані величина відносного ризику (Risk ratio) та відношення шансів (Odds ratio).

Ключові слова: *грудна залоза, метастазування протокового раку, прогноз.*

Протокова інвазивна карцинома грудної залози лідирує в групі злоякісних пухлин у жінок [1] у всіх країнах світу. На жаль, Україна не є виключенням [2]. Основною проблемою пухлини є метастазування, яке веде до втрати працездатності, а в подальшому – і життя.

Для дослідження процесів, що відбуваються в структурах пухлини, часто визначають процеси обмеженого протеолізу, окиснювальної модифікації білків. Дослідження направлені на визначення активності процесів: чим активніше відбуваються процеси, тим більшою є ймовірність метастазування.

Основними методами дослідження морфологічних особливостей пухлини є гістохімічні та імуногістохімічні методи. Для дослідження прогнозування метастазування зручно використовувати методики розрахунку ризиків [3]. Доцільно враховувати співвідношення параметрів показників при вико-

ристанні методики розрахунку ризиків, що дозволить розробити критерії метастазування на основі відносного ризику та розрахунку шансів [4].

Матеріал і методи. Для досліджень використаний біопсійний та операційний матеріал, розподілений на дві групи: з метастазами (n=97) та без них (n=65). Для чіткого оптичного орієнтування та візуалізації структур пухлини гістологічні препарати забарвлювали за методикою Н.З. Слінченка. В препаратах сполучнотканинних волокон строми – блакитного забарвлення різної інтенсивності, пухлинні епітеліальні клітини мають відтінки фіолетового кольору. Сполучнотканинні волокна (зона I) веретеноподібної форми – це волокна, які безпосередньо оточують скупчення пухлинних ендотеліальних клітин (рис. 1). Вони відрізняються від інших волокон строми морфологічними властивостями. Тому саме

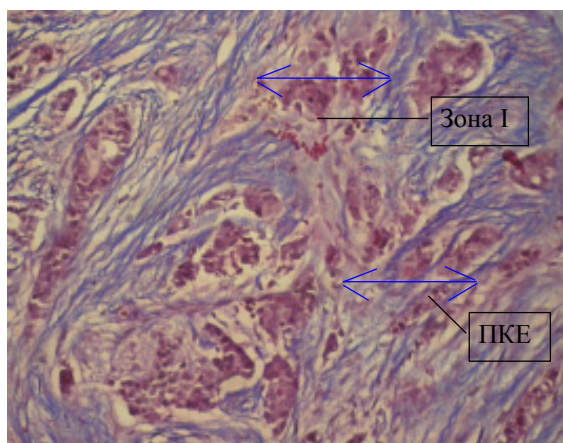


Рис. 1. Мікропрепарат тканини грудної залози, ураженої протоковою карциномою, методика за Слінченком (відтінки фіолетового – пухлинні епітеліальні клітини; блакитного – стромальний компонент). Об. 10^x, Ок.10^x

між цими структурами в наступних дослідженнях буде визначатися різниця результатів.

Проводили нінгідринно-шифровську реакцію на вільні аміногрупи (NH_2) білків для визначення кількісних характеристик обмеженого протеолізу за А. Yasuma і Т. Ichikava. Далі оцінювали ступінь обмеженого протеолізу. Кількісною одиницею виміру обмеженого протеолізу служила величина оптичної густини в одиницях оптичної густини (від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість). Вимірювання проводили на цифрових копіях зображення шляхом комп'ютерної мікроденситометрії з використанням комп'ютерного програмного устаткування ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W. Ras-band, National Institute of Health, USA, 2015) [5].

Наступний метод, гістохімічний, дозволяє оцінити співвідношення між аміногрупами та карбоксильними або гідроксильними групами білків за особливостями їхнього забарвлення. Оцінку здійснювали кількісним методом мікроспектрофотометрії шляхом гістохімічного дослідження на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Salvo. Результати методу наступні: у відтінки синього забарвлюються протеїни, в яких переважають аміногрупи над карбоксильними й гідроксильними групами (автор методики називає такі білки «основними»), а у відтінки червоного, зеленого та жовтого забарвлюються протеїни, в яких переважають карбоксильні та гідроксильні групи над аміногрупами (автор методики називає такі

білки «кислими»). Оцінка проводиться за допомогою комп'ютерної мікроспектрофотометрії між відтінками червоного та синього кольорів – коефіцієнт R/B (від назви кольорів) [6].

За допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ отримували цифрові копії зображень. Зображення аналізували в спеціалізованій для гістологічних досліджень комп'ютерній програмі ImageJ. У регіонах інтересу (ROIs) – пухлинних клітинах і сполучнотканинних волокнах у середовищі вказаної програми отримували дві величини спектральної характеристики забарвлення – червоний та синій компоненти в градаціях (256 градацій для кожного кольору).

Для обрахування показників досліджень використовували середні арифметичні та їх похибки, ліміти для груп дослідження. Перевіряли на нормальність розподілу у вибіркових сукупностях методом Shapiro–Wilk. Статистичні обрахунки, розбіжність між вибірковими сукупностями у середніх тенденціях здійснювали за непарним методом Стьюдента та непараметричним критерієм Манна–Уїтні у середовищі комп'ютерної програми PAST v3.1 (вільна ліцензія, O. Hammer, 2016) [6]. Мірою співвідношення між кислими та основними білками служив коефіцієнт R/B.

Отримані дані методик в пухлинних епітеліальних клітинах і сполучнотканинних волокнах (зона I) співставляли між собою, вираховували відношення ризиків (Risk ratio) та відношення шансів (Odds ratio).

Результати та їх обговорення. Узагальнені дані по гістохімічних показниках стану білків в епітеліальних пухлинних клітинах і сполучнотканинних волокнах у первинній пухлині протокового раку грудної залози в аспекті метастатичного процесу наведено в табл. 1. Згідно з результатами оптична густина забарвлення на вільні NH_2 -групи білків в епітеліальних пухлинних клітинах є суттєво вищою в спостереженнях з метастазами пухлини (рис. 2) у порівнянні зі спостереженнями, в яких метастази не спостережені.

Наведена інформація вже сама по собі має цінність в плані прогнозування метастазів раку грудної залози, але було встановлено, що ще більш високу цінність має інший підхід. Цей підхід полягає в обрахуванні у

Таблиця 1. Деякі гістохімічні показники стану білків в епітеліальних пухлинних клітинах і сполучнотканинних волокнах у первинній пухлині протокового раку грудної залози в аспекті метастатичного процесу

Показник	Спостереження протокового раку	
	з виявленими метастазами (n=97)	без виявлених метастазів (n=65)
Оптична густина забарвлення на вільні NH ₂ -групи білків в епітеліальних пухлинних клітинах, од.	0,184±0,0014	0,102±0,0012 p<0,001
Оптична густина забарвлення на вільні NH ₂ -групи в сполучнотканинних волокнах (зона I), од.	0,144±0,0016	0,169±0,0011 p<0,001
Коефіцієнт R/B в епітеліальних пухлинних клітинах	1,41±0,011	1,22±0,010 p<0,001
Коефіцієнт R/B в сполучнотканинних волокнах (зона I)	1,88±0,014	1,38±0,011 p<0,001

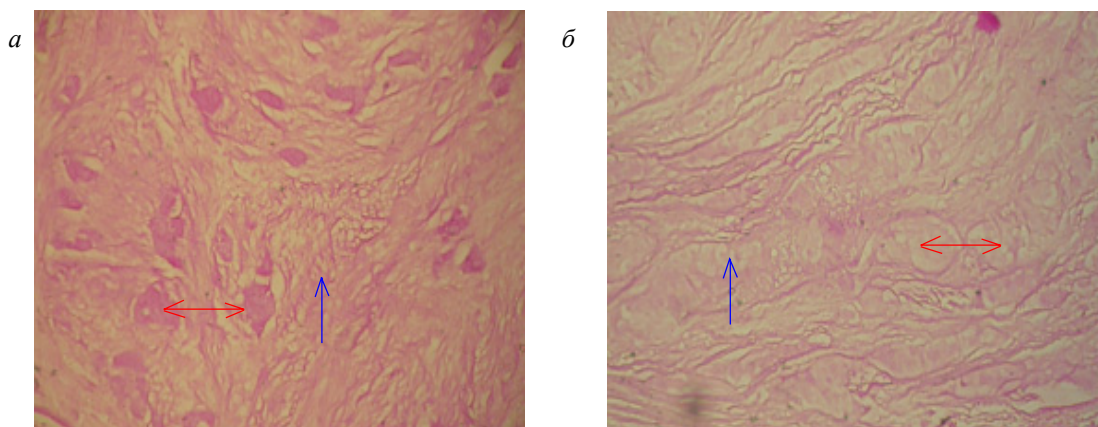


Рис. 2. Мікропрепарати протокової карциноми грудної залози. Нінгідриново-шиффовська реакція на вільні аміногрупи білків за А. Yasuma та Т. Ichikava. Об.10 \times , Ок.10 \times :
а – переважає забарвлення в пухлинних епітеліальних клітинах; б – переважає забарвлення в сполучнотканинних волокнах

кожної окремо взятої пацієнтки коефіцієнта співвідношення між оптичною густиною забарвлення на вільні NH₂-групи білків в епітеліальних пухлинних клітинах і оптичною густиною забарвлення на вільні NH₂-групи білків у сполучнотканинних волокнах (зона I). Для простоти опису результатів нами застосований робочий термін «паренхіматозно-стромальний коефіцієнт» (ПСК) для вільних NH₂-груп білків. Тлумачення величини цього коефіцієнта є простим і, відповідно, зрозумілим. Зокрема, величина ПСК більша одиниці означає, що оптична густина забарвлення на вільні NH₂-групи білків в епітеліальних пухлинних клітинах у конкретної пацієнтки перевищує оптичну густину забарвлення на вільні NH₂-групи білків у сполучнотканинних волокнах. При величині ПСК нижче одиниці тлумачення протилежні. Варто зазначити, що величина ПСК, на відміну від окремо визна-

ченої оптичної густини забарвлення у клітинах чи сполучнотканинних волокнах, практично не залежить від товщини типових гістологічних зрізів, бо технічно визначається на одному і тому ж гістологічному зрізі для окремого спостереження.

На основі вказаного підходу всіх пацієнок поділили на групи, в яких ПСК був більше одиниці та менше одиниці. Розподіл спостережень на основі такого підходу наведений в табл. 2.

На основі даних табл. 2 були обраховані деякі прогностичні показники. Зокрема, величина відносного ризику (Risk ratio) за ПСК для вільних NH₂-груп білків при встановленій діагностичній величині «одиниця» становив 7,85, а відношення шансів (Odds ratio) – 109,40. При цьому чутливість вказаного методу становила 0,9175 (або 91,75 %), специфічність – 0,9077 (або 90,77 %).

Таблиця 2. Розподіл спостережень протокового раку грудної залози в групах дослідження за паренхіматозно-стромальним коефіцієнтом для вільних NH₂-груп білків

Умови для паренхіматозно-стромального коефіцієнта	Спостереження протокового раку	
	з виявленими метастазами (n=97)	без виявлених метастазів (n=65)
Коефіцієнт >1	n=89	n=6
Коефіцієнт <1	n=8	n=59

При спробах знайти пояснення встановленій високій прогностичній цінності визначення ПСК для вільних NH₂-груп білків щодо метастазів пухлини була висунута робоча гіпотеза про те, що зміни інтенсивності забарвлення на вільні NH₂-групи білків віддзеркалюють не стільки кількість білка, як часто тлумачать цю методику, скільки відображають підсилення обмеженого протеолізу в пухлинній тканині. На сьогодні немає прямих методів перевірки цієї гіпотези, була застосована непряма її перевірка. Зокрема, був

використаний відомий факт про підсилення обмеженого протеолізу при зростанні окиснювальної модифікації білків.

На рівень окиснювальної модифікації білків вказує коефіцієнт R/B, який обраховується на підставі комп'ютерної мікроспектрофотометрії гістологічних зрізів, забарвлених бромфеноловим синім. Узагальнені дані щодо коефіцієнта R/B в структурах пухлини наведено в табл. 3, рис. 3. При наявності пухлинних метастазів протокового раку грудної залози величина коефіцієнта R/B у середньому пе-

Таблиця 3. Розподіл спостережень протокового раку грудної залози за коефіцієнтом R/B в пухлинних епітеліальних клітинах і сполучнотканинних волокнах зони I

Умови для коефіцієнта R/B	Спостереження протокового раку	
	з виявленими метастазами (n=97)	без виявлених метастазів (n=65)
> 1,34 в ПЕК	n=90	n=4
< 1,34 в ПЕК	n=7	n=61
> 1,64 у сполучнотканинних волокнах зони I	n=89	n=5
< 1,64 у сполучнотканинних волокнах зони I	n=8	n=60

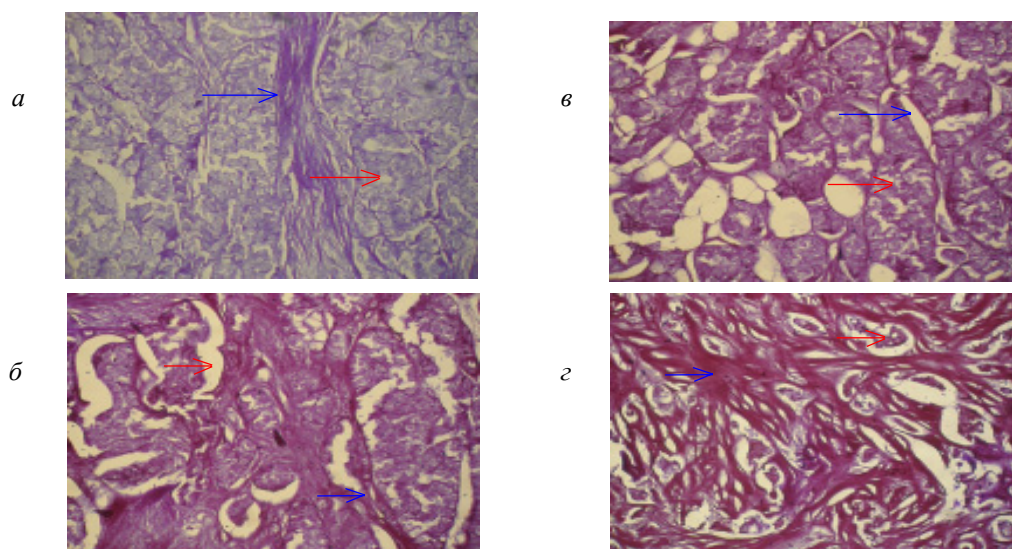


Рис. 3. Мікропрепарат протокової карциноми грудної залози, визначення окиснювальної модифікації білків за Mikel Calvo. Об.10^x, Ок.10^x:

a – відмічається переважання відтінків червоного кольору в епітеліальних пухлинних клітинах, що свідчить про виражену окиснювальну модифікацію білків; *б-в* – приблизно в рівній мірі виражена окиснювальна модифікація білків в стромі та паренхімі; *г* – різко виражена окиснювальна модифікація білків в стромальному компоненті (сполучнотканинних волокнах) пухлини

ревищує показники в спостереженнях без метастазів як в пухлинних клітинах, так і в сполучнотканинних волокнах. Найбільш вдалою прогностичною величиною коефіцієнта R/B методом підбору для пухлинних клітин є величина коефіцієнта 1,34.

На основі даних табл. 3 обраховані прогностичні показники. Величина відносного ризику (Risk ratio) за коефіцієнтом R/B при встановленій діагностичній величині 1,34 становила 9,30, а відношення шансів (Odds ratio) – 196,07. При цьому чутливість вказаного методу становила 0,9278 (або 92,78%), а специфічність – 0,9385 (або 93,85 %).

На підставі пошуку найбільш вдалої прогностичної величини коефіцієнта R/B методом підбору знайдено, що для сполучнотканинних волокон такою величиною коефіцієнта є 1,64. Розподіл спостережень протокового раку грудної залози за коефіцієнтом R/B в сполучнотканинних волокнах зони I строми пухлини наведено в табл. 3.

Обраховані прогностичні показники. Зокрема, величина відносного ризику за коефіцієнтом R/B у сполучнотканинних волокнах при встановленій діагностичній величині 1,64 становила 8,05, а відношення шансів (Odds ratio) – 133,50. При цьому чутливість вказаного мето-

ду становила 0,9231 (або 92,31 %), а специфічність – 0,9468 (або 94,68 %).

Висновки

1. Величина відносного ризику (Risk ratio) за паренхіматозно-стромальним коефіцієнтом для вільних NH₂-груп білків становила 7,85, а відношення шансів (Odds ratio) – 109,40.

2. Величина відносного ризику (Risk ratio) за коефіцієнтом R/B у пухлинних клітинах становила 9,30, а відношення шансів (Odds ratio) – 196,07.

3. Величина відносного ризику (Risk ratio) за коефіцієнтом R/B у сполучнотканинних волокнах становила 8,05, а відношення шансів (Odds ratio) – 133,50.

4. Показники обмеженого протеолізу та процесів окиснювальної модифікації білків у пухлинних клітинах і сполучнотканинних волокнах є цінними прогностичними критеріями щодо метастазів протокового раку грудної залози.

Перспектива подальших досліджень пов'язана з проведенням кореляційного аналізу щодо процесів обмеженого протеолізу та окиснювальної модифікації білків у різних структурах пухлини протокового раку грудної залози.

Список літератури

1. Lazaruk A., Davydenko I. Using of binominal method for the purpose of determination of confidence intervals for prediction of invasive ductal breast metastases // EUREKA: Health Sciences. 2016. № 2. P. 24–29.
2. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Рыжов А.Ю. и др. Риск развития рака молочной железы у женщин младших возрастных категорий в Украине // Environment & health. 2016. № 1. С. 36–41.
3. Sgroi D.C., Chapman J-A.W., Badovinac-Crnjevic T. et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the Breast Cancer Index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study // Breast Cancer Research. 2016. Vol. 18 (1). P. 1–7.
4. Keller E.T., Mao Y., Garfield D.H. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer // Cancer and Metastasis Reviews. 2013. Vol. 32. P. 303–315.
5. Давиденко І.С. Заходи стандартизації гістохімічної методики на окиснювальну модифікацію білків // Український медичний альманах. 2013. № 3 (додаток). С. 180–181.
6. Hammer O., Harper D.A.T., Ryan P.D. PAST: Paleontological Statistics. Reference Manual // Oslo: University of Oslo. 2012. P. 284.

А.В. Лазарук, І.С. Давиденко, О.М. Давиденко

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРОТОКОВОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ ГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ БЕЛКОВ

Исследовано 62 случая инвазивной протоковой карциномы: 97 с метастазами и 65 без них. Установлено, что оптическая плотность окрашивания на свободные NH₂-группы белков в эпителиальных опухолевых клетках существенно выше в наблюдениях с метастазами опухоли по сравнению с наблюдениями без метастазов опухоли. Оптическая плотность окраски на свободные NH₂-группы белков в соединительнотканых волокнах (зона I), наоборот, ниже, чем в наблюдениях с метастазами опухоли по сравнению с наблюдениями без метастазов опухоли. Учитывая

полученные данные относительно свободных NH₂-групп белков, в качестве рабочего показателя применяли паренхиматозно-стромальный коэффициент. При исследовании кислых и основных белков обнаружено, что при наличии опухолевых метастазов протокового рака грудной железы величина коэффициента R/B в среднем превышает показатели в наблюдениях без метастазов как в опухолевых клетках, так и в соединительнотканых волокнах. На основании полученных данных были рассчитаны величина относительного риска (Risk ratio) и отношение шансов (Odds ratio).

Ключевые слова: грудная железа, метастазирование протокового рака, прогноз.

O.V. Lazaruk, I.S. Davidenko, O.M. Davidenko

PROGNOSTIC INDICATORS OF METASTASIS DUCTAL BREAST CANCER BY USING HISTOCHEMICAL STUDY OF CERTAIN PROPERTIES OF PROTEINS

It was investigated 162 observations of invasive ductal breast carcinoma, including cases with metastases (97) and without them (65). Quantified free NH₂-groups of proteins, acidic and basic proteins with a bromphenol blue. It was found that the optical density of color on the free NH₂-groups of proteins in epithelial tumour cells is significantly higher in observations of tumour metastasis compared with observations without metastases. The value of optical density of color on the free NH₂-groups of proteins in connective tissue fibers (zone I) is lower than in observations with metastatic tumours compared with observations without metastases. Considering the data available on NH₂-groups of proteins, as a working figure was applied parenchymatous-stromal coefficient. During the research of acidic and basic proteins was revealed that the presence of ductal breast cancer tumour metastasis increase the value of R/B and it's higher than in the observations without metastasis both in tumour cells and in the connective tissue fibers. Based on these data we calculated the risk ratio and the odds ratio.

Keywords: breast cancer, metastatic ductal breast cancer, prognosis.

Поступила 04.05.17

ХІРУРГІЯ

УДК 616.329-089.843-089.168.1-06-089.193.4-035

С.Ю. Битяк*ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ», м. Харків
Харківський національний медичний університет***ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИБОРУ І ВИЗНАЧЕННЯ
ТИПУ СТЕНТА ПРИ КОРЕКЦІЇ НЕСПРОМОЖНОСТІ ШВІВ
СТРАВОХІДНИХ АНАСТОМОЗІВ**

Наведені результати лікування 28 пацієнтів, у 14 з яких була неспроможність стравохідно-шлункового анастомозу (у 4 – після операції Льюїса, у 10 – після проксимальної резекції шлунка з резекцією нижньої третини стравоходу), у 12 – неспроможність стравохідно-кишкового анастомозу після гастректомії, у 2 – неспроможність швів на стінці стравоходу після видалення лейоміоми у верхній частині стравоходу. Встановлено, що використання диференційованого підходу до вибору та визначення типу стента при корекції неспроможності швів стравохідного анастомозу дозволяє уникнути ускладнень процедури стентування та досягти її високої ефективності.

Ключові слова: неспроможність швів стравохідних анастомозів, стентування, диференційний підхід до вибору стента.

Неспроможність швів стравохідно-кишкових анастомозів після операцій з приводу раку шлунка розвиваються у 6,3–32,0 % хворих, стравохідно-шлункових – у 2,2–5,91 % хворих [1–3].

Стенози анастомозів після резекції шлунка, проксимальної резекції шлунка, резекції стравоходу спостерігаються у 9–30 % хворих [4].

В останні роки ведеться активний пошук ефективних малоінвазивних способів лікування ускладнень з боку стравохідних анастомозів, тому що при хірургічному методі лікування летальність досягає 25 % [5].

Прагнення знайти більш безпечні, але разом з тим ефективні методи лікування даної категорії хворих привело до розробки й впровадження в клінічну практику ендоскопічних втручань, що отримали в останні роки пріоритет у вирішенні цієї проблеми [4–6].

У зв'язку з цим все ширше застосовується ендоскопічне стентування як один з найбільш безпечних, малоінвазивних і ефективних способів лікування.

Слід зазначити актуальність стентування, особливо при неспроможності стравохідних

анастомозів, що часто може врятувати життя пацієнта при цьому небезпечному ускладненні [7–10]. Для цього використовуються нітинолові стенти, що самі розширюються, з покриттям і антирефлюксним клапаном. Стенти з покриттям мають антимиграційний механізм, складаються з деяких сегментів і мають більш широкі можливості, що дозволяє запобігти їх зміщенню та міграції. Антирефлюксний клапан прикріплений до внутрішньої поверхні стента і захищений від перегинання, завдяки чому можна запобігати гастро-езофагеальному рефлюксу [10, 11].

Більшість авторів стверджують, що імплантація нітинолових стентів, що саморозширюються, – безпечна і високоефективна маніпуляція [7–10].

Стентування може використовуватися як самостійний метод лікування, так і як доповнення до етапного лікування стравохідних норниць і неспроможності стравохідно-шлункових і стравохідно-ентеральних анастомозів [2, 8].

Встановлення в просвіт стравоходу стента дозволяє швидко усунути потрапляння його

вмісту в середину плевральної порожнини, надає можливість харчування через рот, зменшує число інфекційних ускладнень і тривалість лікування в стаціонарі [6, 9].

На даний момент у світі існує багато типів ендопротезів і фірм, що їх виробляють. Всі типи стентів мають різну модифікацію по довжині і ширині, матеріалу, по інших характеристиках. Тільки всебічна оцінка за багатьма показниками зони неспроможності стравохідного анастомозу згідно із запропонованим алгоритмом діагностичних досліджень визначає правильний вибір стента при підготовці хворого до ендоскопічного стентування. Послідовність при підборі ендопротеза наступна: вибір типу стента (матеріал і конструкція), визначення довжини і діаметра стента, у разі необхідності вибір додаткових механізмів фіксації.

Матеріал і методи. Стенти були встановлені 28 пацієнтам: у 14 з них була неспроможність стравохідно-шлункового анастомозу (у 4 – після операції Льюїса, у 10 – після проксимальної резекції шлунка з резекцією нижньої третини стравоходу), у 12 – неспроможність стравохідно-кишкового анастомозу після гастректомії, у 2 – неспроможність швів на стінці стравоходу після видалення лейомиоми у верхній його частині.

Клінічна картина неспроможності (пооява раптових наростаючих болів у животі при наявності моторно-евакуаторних розладів, різкої слабкості, лихоманки, поява перитонеальних симптомів) виявлена у шести хворих. Ще у чотирьох хворих з такою клінічною картиною перитонеальних симптомів не було. Всім хворим виконувалося рентгенологічне дослідження та УЗД органів черевної порожнини.

При неспроможності зони анастомозу всім хворим було виконано ендоскопічне стентування. Стентування неспроможності стравохідних анастомозів вимагало встановлення покритих стентів великого діаметра і великої довжини для надійного перекриття дефекту в ділянці анастомозу.

Оскільки стенти в даний момент розроблені й впроваджені в клінічну практику для всіх відділів стравоходу, при виборі їх типу необхідно враховувати рівень зони неспроможності швів стравохідного анастомозу в першу чергу. Якщо ця зона розташована у верхній третині стравоходу, встановлення стента є найбільш технічно важким, тому що

в цьому випадку зона неспроможності швів знаходиться близько від верхнього стравохідного сфінктера, відстань до якого є принциповим моментом при виборі типу ендопротеза. Однак необхідно відзначити, що більшість стентів мають розміри верхньої фіксуючої муфти 20–25 мм, тому їх модифікація не дозволяє виконати ендопротезування даної зони, відстань від проксимального краю якої до переходу дорівнює менше 3–4 см. Причина їх невідповідності полягає у функціональному порушенні роботи глотково-стравохідного сфінктера. Для вирішення даного завдання деякі фірми-виробники розробили стенти для верхньогрудного відділу стравоходу, які відрізняються тим, що в проксимальному відділі стента муфта значно зменшена в розмірах (до 5 мм в порівнянні з іншими стентами, де її розмір – 20 мм).

Таке зменшення висоти проксимальної муфти стента дало можливість розширити обсяг стентування, особливо при незначній відстані від краю зони неспроможності до верхнього глоточно-стравохідного сфінктера. Але необхідно відзначити, що такі зміни в конфігурації стента мають свої недоліки, тому що знижується надійність фіксації стента в стравоході і зростає ризик міграції. Отже, показанням до вибору шийного типу стента є критично допустима відстань від зони неспроможності до глотково-стравохідного переходу, що знаходиться в діапазоні до 5 см.

При визначенні зони неспроможності у верхньому грудному, середньому грудному відділах стравоходу використовували традиційний тип стента, який має однакові за розміром верхню і нижню муфти, що додавало надійності при фіксації ендопротеза в просвіті стравоходу.

При виборі стента обов'язковою умовою є наявність покриття, яке перешкоджало інфікуванню плевральних порожнин і середостіння.

Підбір довжини стента здійснювався в залежності від рівня розташування зони неспроможності швів анастомозу. При виборі стента з метою корекції неспроможності необхідно врахувати, що його довжина повинна перевищувати таку ділянку неспроможності не менше ніж на 5–6 см з кожного боку. Таке перекриття необхідно для профілактики неспроможності стентування між ендопротезом і стінкою стравоходу.

Надлишок довжини стента надавав надлишкові точки тиску на слизову оболонку, що

викликало клінічно значущу її травматизацію, яка призводила до виникнення ерозій, виразок, а також обтурації стента.

Необхідно дати характеристику діаметру просвіту стентів. У всіх перерахованих випадках були використані два типи стентів – 18 та 22 мм.

Діаметр діагностованої зони неспроможності швів стравохідного анастомозу мав особливе значення при виборі діаметра стента. Саме правильний підбір діаметра стента є основною ланкою в профілактиці міграції стента, він впливає на тривалість та інтенсивність болювого синдрому в післяопераційному періоді. Таким чином, основні вимоги, що пред'являються при установленні стентів у зону неспроможності швів анастомозу стравоходу: довжина 80–170 мм, діаметр просвіту 18–22 мм, стабілізація – здатність зберігати форму після встановлення, гнучкість – здатність повторювати анатомічні вигини стравоходу, захищеність і функціональність – наявність покриття та антирефлюксного механізму, антиміграційний механізм, можливість безпечного вилучення при неадекватності установлення. Існує кілька методів стентування зони неспроможності швів стравохідного анастомозу. Один з них – це встановлення стента під прямим контролем рентгеноскопії, без ендоскопічного втручання. Початковим етапом такого методу є виконання рентгеноконтрастного дослідження стравоходу та маркування границь неспроможності з подальшим проведенням провідника під рентген-контролем і встановлення ендопротеза в ділянці анастомозу стравоходу.

Інший метод – ендоскопічне встановлення стента під прямим рентгеноскопічним контролем. За даними більшості авторів, цей метод в даний час має ряд переваг, тому в нашому дослідженні він був прийнятий як основний.

На першому етапі виконувалося ендоскопічне обстеження з метою визначення прохідності просвіту стравоходу для системи доставки, необхідні розміри якого визначали в діапазоні 6–8 мм. У разі успішного проведення тубуса ендоскопа за зону неспроможності здійснювалося просування струни-направника по інструментальному каналу таким чином, щоб дистальний її кінець розташовувався за зоною неспроможності. На наступному етапі виконувалося остаточне стентування. За 10–15 хв виконувалася премедикація: внутрішньом'язове введення розчинів 2% – 1,0 проме-

долу і підшкірне 0,1% – 1,0 атропіну. Всі втручання здійснювалися без застосування загальної анестезії.

Далі – проведення по струні пристрою доставки зі стентом в зону неспроможності швів стравохідного анастомозу і під контролем рентгенотелевізійної візуалізації, встановлення його на рівні дефекту анастомозу.

Остаточний етап – це розкриття стента. Максимальне розкриття стента відбувається не відразу, а протягом кількох діб. Тому необхідно кілька контрольних рентгенологічних досліджень в перші три доби, а рентгеноконтрастне дослідження виконується безпосередньо після закінчення процедури. Дане дослідження є необхідним для виключення перфорації стравоходу.

Результати та їх обговорення. Для ендопротезування використовувалися стенти, що самі розправляються, американської фірми СООК і корейської фірми M.I.-Tech. Стенти американської фірми СООК виготовляються з нержавіючої сталі з поліетиленою оболонкою і бічними фіксаторами.

Нами застосовані наступні стенти:

- стравохідний Z-стент з бічними фіксаторами (ESZA), довжина від 100 до 140 мм, діаметр 18 мм, доставочний пристрій – довжина 600 мм, діаметр 8 мм;
- стравохідний Z-стент з антирефлюкним клапаном (EZS), довжина від 80 до 140 мм, діаметр 18 мм, доставочний пристрій – довжина 700 мм, діаметр 10 мм;
- стравохідний Z-стент з непокритими краями (EZS - UF): довжина від 80 до 140 мм, діаметр 22 мм, довжина доставочного пристрою – 700 та 1000 мм, діаметр – 10 мм;
- стенти фірми M.I.-Tech, що виготовляються з нітинолу – сплаву нікелю з титаном, який має температурозалежну пам'ять форми та приймає форму, задану на заводі при температурі тіла людини (близько 37 °C). Зверху стенти покриті силіконовою оболонкою.

У разі використання диференційованого підходу до вибору та визначення типу стента при корекції неспроможності швів стравохідних анастомозів клінічний позитивний ефект досягнутий у переважної більшості пацієнтів.

Двадцять сім хворих були виписані зі стаціонара в задовільному стані, без ознак неспроможності; один хворий помер через кровотечу зі стресової виразки кулки шлунка (ознак неспроможності анастомозу на момент смерті у нього також вже не було).

В ході встановлення стентів ускладнення відзначені у двох пацієнтів (недостатня герметизація та дислокація стента вниз), яким були встановлені додаткові стенти.

Через 2 тижні після стентування у одного хворого вище стента розвинулася перфорація гострої виразки стравоходу, проте консервативне лікування цього ускладнення (дренування, зондове харчування) виявилось ефективним. У більш віддалені терміни ускладнення спостерігали у 4 пацієнтів. Через 2 місяці у одного з них сталася дислокація стента в шлунок, у іншого стент склався навпіл в стравоході вище анастомозу та його вдалося витягти за допомогою жорсткого езофагоскопа. Ще у одного хворого через 4 місяці «корона» стента викликала глибокі пролежні: дрові елементи стента перфорували стінки стравоходу та прилеглої грудної аорти, що викликало смертельну кровотечу.

У пацієнтки, якій стентування було зроблено з приводу неспроможності швів стінки стравоходу, через 6 місяців стент щільно закупорився сирнистими масами (колонії грибків), у зв'язку з чим його довелося видалити оперативним шляхом (торакотомія, езофаготомія).

Список літератури

1. Каган И.И., Абрамзон О.М., Макаев М.И. Характеристика пищеводно-кишечных анастомозов при гастрэктомии // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. 2013. Т. 6, № 4. С. 518–524.
2. Хаджибаев А.М., Низаходжаев З.М., Струсский Л.П., Мадрахимов Н.З. Эндоскопическая электрокоагуляция в лечении рубцовых сужений пищеводных анастомозов // Тез. докл. М., 1999. С. 310–311.
3. Bruder E., Rougemont-Pidoux A.L., Furlano R.I. et al. Motilitätsstörungen des Ösophagus // Pathologie. 2013. Bd. 34, № 2. S. 118–132.
4. Бобров О.Е., Киркилевский С.И., Бучнев В.И. и др. Принципы лечения несостоятельности пищеводно-тонкокишечного анастомоза после гастрэктомии. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2005. Т. 1 (9). № 5. С. 18–20.
5. Бобров О.Е., Киркилевский С.И., Бучнев В.И. и др. Лечение несостоятельности пищеводно-тонкокишечного анастомоза // Таврический медико-биологический вестник. 2005. № 1. С. 11–13.
6. Годжелло Э.А. Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В. и др. Современная концепция эндоскопического лечения рубцовых стриктур пищевода и пищеводных анастомозов: (обобщение 25-летнего опыта) // Эндоскопия. 2013. № 1. С. 17–25.
7. Волков В.Е., Волков С.В. Диагностика и лечение анастомозита и рубцовой стриктуры в области пищеводно-кишечного анастомоза у больных после тотальной гастрэктомии // Вестник Чуваш. ун-та. 2012. № 3. С. 352–355.
8. Ганул В.Л., Киркилевский С.И. Рак пищевода: руководство для онкологов и хирургов. Киев, 2003. 200 с.
9. Жарков В.В., Каркоцкая А.П., Акинфеев В.В. и др. Стентирование при раке пищевода: первый опыт, успехи и осложнения // Онкол. журн. 2009. Т. 3, № 4. С. 16–23.
10. Кувшинов Ю.П., Поддубный Б.К., Ефимов О.Н. и др. Эндоскопическая хирургия опухолевых и послеоперационных стенозов у больных раком пищевода и желудка // Современная онкология. 2000. Т. 2, № 3. С. 72–78.

Якість життя у всіх інших пацієнтів була задовільною. У одного з хворих, якому стент був встановлений з приводу неспроможності стравохідно-кишкового анастомозу, при контрольній езофагоскопії через 6 місяців виявилось, що внутрішня поверхня стента (довжиною 8 см) була повністю покрита епітелієм.

Таким чином, використання диференційованого підходу до вибору та визначення типу стента при корекції неспроможності швів стравохідних анастомозів дозволяє уникнути ускладнень процедури стентування та досягти його високої ефективності.

Стентування може бути методом вибору для пацієнтів даної категорії, так як ця малотравматична операція дозволяє сподіватися на позитивний результат у багатьох хворих, що до цих пір вважалися приреченими.

Використання стравохідних стентів, що самі розширюються, є методом вибору для хворих зі стравохідними норицями пухлинної етіології та при неспроможності стравохідних анастомозів після операцій з приводу раку, що поліпшує якість життя хворим, а також є альтернативою травматичним операціям з корекції ускладнень даного виду.

11. Radecke K., Gerken G., Treichel U. Impact of self – expanding, plastic esophageal stent on various esophageal stenoses, fistulas, and leakages: a single-center experience in 39 patients // *Gastrointest. Endosc.* 2005. Vol. 61, № 7. P. 812–818.

С.Ю. Битяк

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ И ОПРЕДЕЛЕНИЮ ТИПА СТЕНТА ПРИ КОРРЕКЦИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШВОВ ПИЩЕВОДНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Представлены результаты лечения 28 пациентов, у 14 из которых была несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза (у 4 – после операции Льюиса, у 10 – после проксимальной резекции желудка с резекцией нижней трети пищевода), у 12 – несостоятельность пищеводно-желудочно анастомоза после гастрэктомии, у 2 – несостоятельность швов на стенке пищевода после удаления лейомиомы в верхней части пищевода. Установлено, что использование дифференцированного подхода к выбору и определению типа стента при коррекции несостоятельности швов пищеводного анастомоза позволяет избежать осложнений процедуры стентирования и достигнуть ее высокой эффективности.

Ключевые слова: несостоятельность швов пищеводного анастомоза, стентирование, дифференцированный подход к выбору стента.

S. Yu. Bytiak

DIFFERENTIATED APPROACH TO SELECTING AND DETERMINING THE TYPE OF STENT IN CORRECTING THE INCONSISTENCY OF ESOPHAGEAL ANASTOMOSIS SUTURES

The results of treatment of 28 patients were presented in 14 of which there was an incompetence of the esophageal-gastric anastomosis (4 after Lewis surgery, 10 after proximal resection of the stomach with resection of the lower third of the esophagus), in 12 – failure of esophageal-gastric anastomosis after gastrectomy, in 2 – incompetence of suture the esophagus wall after removal of the leiomyoma in the upper part of the esophagus. Using a differentiated approach to choosing and determining the type of stent in correcting the inconsistency of the esophageal anastomosis sutures allows to avoid complications of the stenting procedure and to achieve its high efficiency.

Key words: inconsistency of esophageal anastomosis sutures, stenting, differentiated approach to choice of stent.

Поступила 06.06.17

УДК 616.24-089.87-089.169-06-084-085

В.В. Крицак

*ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України»,
м. Харків*

УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ ПНЕВМОНЕКТОМІЇ ТА МЕТОДИ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ

Операції з приводу раку легень пов'язані з великим ризиком розвитку як інтраопераційних, так і післяопераційних ускладнень. Проаналізовано дані літератури щодо профілактики й лікування ускладнень у хворих, яким була виконана пульмонекомія з приводу новоутворень легень.

Ключові слова: *пульмонекомія, ускладнення, профілактика, лікування.*

Рак легень займає перше місце в структурі захворюваності населення світу злоякісними новоутвореннями (15 %) та смертності від них (21 %) [1].

Незважаючи на певні успіхи в діагностиці та лікуванні пухлин даної локалізації, результати в цілому залишаються невтішними, і тільки своєчасне виконання операції дозволяє розраховувати на одужання [1–3].

Істотно впливає на розвиток інтра- і післяопераційних ускладнень обсяг оперативного втручання [3–5], функція зовнішнього дихання [6–8], вік і пов'язані з ним супутні захворювання [9].

Найбільш частими інтраплевральними ускладненнями є кровотечі [5], гіпоксія [10], порушення серцевої діяльності аж до її зупинки [1]. До рідкісних, але потенційно небезпечних для життя ускладнень хірургічного лікування раку легень відноситься також пухлинна емболія [11].

У більшості провідних торакальних клінік, де виконуються складні оперативні втручання з приводу раку легень, частота післяопераційних ускладнень залишається на рівні 15–25 % [1].

В післяопераційному періоді серйозну проблему представляють порушення серцевої діяльності – гостра серцево-судинна недостатність, зокрема інфаркт міокарда і тромбоемболія гілок легеневої артерії, які супроводжуються високою летальністю [12–14].

За даними деяких авторів, аритмії відзначаються у хворих, які перенесли пне-

вмонекомію, з частотою від 14,2 до 40 % [14, 15].

Постпневмонекомічний набряк єдиної легені – рідкісне явище, яке може ускладнити перебіг післяопераційного періоду у 2,6–7,1 % пацієнтів після пневмонекомії. Хоча зупинка серця (міокардіальна декомпенсація) після пневмонекомії – нечасте ускладнення, прояв також пов'язаний з високою летальністю [14]. Причиною зупинки серця у 0,19–14,3 % пацієнтів, які перенесли резекцію легень з приводу раку [16], може бути тромбоемболія гілок легеневої артерії, яка може бути результатом не тільки тромбозу периферичних глибоких вен, але також і тромбозу легеневої артерії [17].

Серцева грижа з подальшим перекрутом – дуже рідкісне ускладнення після пневмонекомії, причому після правобічної пневмонекомії зустрічається частіше, ніж після лівобічної [14, 18, 19].

Постпневмонекомічний синдром є досить рідкісним ускладненням пневмонекомії, проявляється у формі порушення прохідності магістральних дихальних шляхів і пов'язаний з надмірною дислокацією середостіння [20].

Неспроможність швів кукси бронха з розвитком бронхоплевральної норичі та емпієма плеври відносяться до найбільш важких і небезпечних післяопераційних ускладнень. Протягом останніх десятиліть частота виникнення бронхоплевральної норичі після пневмонекомії помітно знизилася – з 28 до 10 %

[3, 16], але це ускладнення все ще є причиною високої летальності – від 16 до 71 % [14]. Виділяють загальні (системні) і локальні фактори, що сприяють розвитку бронхіальної нориці [21]. Певне значення мають вік, поширеність пухлинного процесу, супутня патологія [22], іпсолатеральна торакотомія в анамнезі [11], бік і обсяг резекції легень [23], запалення стінки бронха [21, 24].

Особлива увага приділяється техніці укріплення кукси бронха, попереднього опромінення або хіміотерапії [25], післяопераційної штучної вентиляції легень [26], характеру виконуваних паліативних операцій (R1) [23, 26], обсягу лімфодисекції [27] та анестезіологічним ризикам III–IV ступеня [27].

Відзначено відмінності в частоті розвитку бронхоплевральної фістули в залежності від способу обробки кукси бронха [28]. Одні автори [26] демонструють переваги механічного шва перед ручним, з частотою розвитку бронхоплевральної нориці 1 та 4 % відповідно.

Специфічним ускладненням бронхопластичних операцій є неспроможність анастомозу [29]. Це грізне ускладнення зустрічається з частотою, за даними авторів [30–32], від 1,9 до 14,3 %. При його виникненні надзвичайно високою є ймовірність ерозивної кровотечі з магістральної судини, а летальність досягає 90–100 % [32].

До основних причин неспроможності анастомозу відносять запалення та ішемію бронхів, технічні дефекти висічення бронха та формування анастомозу [1, 30], недостатню санацію трахеобронхіального дерева [1], наявність резидуальної пухлини в краях резекції, метастатичне ураження медіастинальних лімфатичних вузлів pN2-3, передопераційну хіміотерапію або променеву терапію. Найчастішим ускладненням є також ателектаз легень внаслідок бронхіальної обструкції, що досягає 28,6 % [33].

Специфічним ускладненням після верхньої лобектомії з циркулярною резекцією головного і проміжного бронхів є ателектаз середньої долі внаслідок перегину середньодольового бронха через легеневу артерію [31], який при неправильній тактиці призводить до гангрені [6].

Найбільш частими ускладненнями і причиною смерті після пневмонектомії з циркулярною резекцією біфуркації трахеї є неспроможність анастомозу та рубцевий стеноз [34].

Іншим важким гнійним ускладненням, що виникає після операції на легенях з приводу раку, є емпієма плеври, яка може виникнути як в ранньому післяопераційному періоді, так і через роки після втручання. У більшості пацієнтів емпієма розвивається протягом перших 12 тижнів після операції і в 77 % випадків пов'язана з бронхоплевральною фістулою [15]. Однак емпієма плеври може виникати і без бронхоплевральної нориці [12, 33].

За даними авторів [5, 23, 35], частота цього ускладнення варіює від 1,2 до 12,0 %. Емпієма може бути первинною через бактеріальне забруднення плевральної рідини під час або після операції і вторинною через інфікування від бактеріально забрудненої залишеної легені (в разі лобектомії або крайової резекції) або внаслідок бронхоплевральної чи стравохідної фістули. За даними [1], гостра емпієма плеври без бронхіальної нориці відзначена у 1,6 % хворих: після розширених і комбінованих пневмонектомій – у 2,1 %, після пневмонектомій – у 1,9 %, після лобектомій – у 0,5 %.

Частим бронхоплевральним ускладненням вважається пневмонія, частота якої становить від 6,1 [12] до 38,9 % [4, 36, 37]. Більшість дослідників підкреслюють той факт, що пневмонія після реконструктивних операцій на трахеї та бронхах є не тільки найчастішим, але і досить небезпечним для життя ускладненням, особливо якщо мова йде про пневмонектомії [12, 13, 22, 29, 34, 37]. Навіть після виписування із стаціонара у хворих після легеневих резекцій все ще зберігається ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з операцією. Головним чином вони проявляються протягом першого року. Хоча пізні ускладнення рідко загрожують життю, пізня діагностика або неправильне лікування часто ведуть до хронічного процесу та тривалої непрацездатності. Авторами [38] було запропоновано визначення пізньої постпневмонектомічної емпієми як емпієми, яка проявляється через 3 місяці після операції. Пізні емпієми плеври є досить рідкісним ускладненням [5]. Точних даних про частоту виникнення пізніх бронхоплевральних нориць недостатньо, тому що найчастіше вони виникають разом з емпіємою, а повідомлення про них поодинокі.

До пізніх ускладнень технічного виконання оперативного втручання слід відносити гіпергрануляції по лінії бронхіального шва,

що майже завжди викликані високою реактивністю шовного матеріалу [39].

Клінічна картина синдрому довгої кукси бронха проявляється в реінфікуванні, хронічній гнійній бронхорей та кровохарканні [40].

Деякі дослідники не відзначають технічних труднощів при виконанні операцій після передопераційної променевої та хіміотерапії, проте число післяопераційних ускладнень після індукційної терапії зростає, а їх структура змінюється в бік по частішання гнійних ускладнень [1, 12].

Деякі автори [31] відзначають після неoad'ювантної хіміотерапії збільшення післяопераційних ускладнень до 44,4 %. Профілактика ускладнень після пневмонектомії залишається актуальним завданням по сьогоднішній час. Особливо важливе значення це набуває в онкопульмонології, коли в силу об'єктивних причин (променева і / або хіміотерапія, обтураційний пневмоніт, імунодепресивний вплив пухлини, необхідність ретельної лімфодисекції і виділення бронха з перетином бронхіальних артерій і гілок легеневих нервових сплетень) ризик виникнення ускладнень вище [13, 29, 32, 33, 37]. Тому, крім акцентування уваги на таких важливих складових профілактики, як вибір шовного матеріалу, способу шва, методики формування кукси головного бронха, трахеобронхіальних і міжбронхіальних співусть, збереження адекватного кровопостачання повітряносних шляхів, велике значення надається проведенню спеціальних заходів в перед-, інтра- і післяопераційному періодах. Перш за все це санація трахеобронхіального дерева [29, 30, 32–34], небулайзерна терапія з антисептиками, муколітиками, бронхолітиками, гормонами та протеолітичними ферментами, санаційні бронхоскопії, дихальна гімнастика, трахео- або мікротрахеостомія [13, 30].

Більшість хірургів надають важливого значення укріптю кукси бронха або лінії міжбронхіального анастомозу для профілактики різних інфекційно-запальних ускладнень. Найчастіше використовується плевризація

[29, 31, 32, 41], плевронадкiстковий шматок на ніжці [42]. З цією ж метою застосовується також тканина легені [43], непарна вена [33, 44], перикард [44], реберний плевро-м'язово-надкiстковий клапоть на ніжці [45], паратрахеальна клітковина або тканина вилючкової залози [46], вільний кусок власної або консервованої широкої фасції стегна [45], кусок діафрагми або міжреберних м'язів [38], фібринколагенової субстанції [3], консервована тверда мозкова оболонка [45], пасмо сальника на судинній ніжці [15], найширший м'яз спини і великий грудний м'яз [14]. Використання при пластиці кукси бронха сальника на судинній ніжці, переміщеного в плевральну порожнину, продиктовано потужними потенціалами кровопостачання та імунологічної реактивності, пластичністю, гарною адгезією і ангиогенезом [22, 47]. Відзначено задовільні результати використання переміщеного в плевральну порожнину м'язового клаптя як для лікування бронхоплевральної норіці [16], так і для її профілактики [24].

Стандартним методом профілактики тромбоемболії легеневої артерії вважається гепаринотерапія. Застосування гепарину дозволяє знизити частоту тромбоемболії у торакальних хворих до 50 % [1, 48]. Профілактика гепарином пов'язана з підвищеною кровоточивістю і формуванням гематом, але серйозні ускладнення мінімальні [8]. Також виявлено ефективність НМГ [40].

Для профілактики серцевої грижі запропоновані численні методи, включаючи використання плеври та різних синтетичних матеріалів для закриття дефекту перикарда [28, 29, 49].

Таким чином, незважаючи на існуючі методи профілактики й лікування інтра- і післяопераційних ускладнень після пневмонектомії, частота і важкість ускладнень залишаються високими. Це обумовлює необхідність удосконалення існуючих методів і пошуку нових рішень прогнозування й профілактики інтра- і післяопераційних ускладнень.

Список літератури

1. Тарасов В.А., Махкамов А.С., Шаров Ю.К. и др. Особенности обработки культи главного бронха при расширенной и комбинированной пневмонэктомии // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52, № 5. С. 556–559.
2. Гостищев В. К. Инфекции в торакальной хирургии: Руководство для врачей. Москва, 2004. 584 с.

3. Проценко А.В., Лукьянов Ю.В. Факторы, влияющие на частоту развития бронхиального свища после пульмонэктомии // Онкология. 2007. № 4. С. 361–364.
4. Васильев Н.Е., Огуренко А.П. Антимикробная фотодинамическая терапия // Лазерная медицина. 2002. Т. 6, № 4. С. 32–38.
5. Botianu A.M., Botianu P.V. Modified thoraco-mediastinal plication (Andrews's thoracoplasty) for post-pneumonectomy empyema: experience with 30 consecutive cases // Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013. Vol. 16. P. 173–178.
6. Jiang W.Y., Liao Y.D., Cai Y.X., Fu X.N. Application of pedicled aortic adventitia flap in the reinforcement of bronchial stump or bronchial anastomotic stoma closure in left pulmonary resection // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014. Vol. 148, № 1. P. 351–353.
7. Santana-Rodriguez N., Llontop P., Clavo B. et al. Autologous platelet-poor plasma decreases the bronchial stump necrosis in rat // J. Surg. Res. 2013. Vol. 183, № 1. P. 68–74.
8. Cariati A., Piomalli E., Taviani M. Postpneumonectomy bronchial stump recurrence and bronchopleural fistula // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. 2012. Vol. 20, № 4. P. 439–442.
9. Tao H., Araki M., Sato T. et al. Bronchoscopic treatment of postpneumonectomy bronchopleural fistula with a collagen screw plug // J. thoracic and Cardiovascular Surgery. 2006. Vol. 132, № 1. P. 99–104.
10. Савенков Ю.Ф. Геморагичні ускладнення після пневмонектомії у хворих з бронхолегеневою патологією // Медичні перспективи. 2000. № 2. С. 43–45.
11. Kim A.W., Faber L.P., Warren W.H. et al. Bilobectomy for non-small cell lung cancer: a search for clinical factors that may affect perioperative morbidity and long-term survival // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. Vol. 139. P. 606–611.
12. Кесаев О.Ш. Хирургическое лечение бронхоплевральных осложнений после пневмонэктомий : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 18 с.
13. Проценко А.В. Выбор способа торакопластики при бронхиальном свище и эмпиеме плевры после пневмонэктомий // Анналы хирургии. 2009. № 2. С. 40–42.
14. Соколович Е.Г., Данов А.Н., Береснев К.А. Применение имплантатов с памятью формы при окклюзии культи главного бронха из трансстернального доступа в эксперименте // Вестник РГМУ. 2005. Т. 42, № 3. С. 83.
15. Радіонов Б.В., Савенков Ю.Ф., Мельник В.М., Калабуха І.А. Підвищення ефективності трансстернальної оклюзії кукси головного бронху після пневмонектомії у хворих з бронхолегеневою патологією // Український пульмонологічний журнал. 1998. № 2. С. 56–59.
16. Радіонов Б.В., Калабуха І.А., Хмель О.В. и др. Современные аспекты морфологии, клиники, диагностики и лечения рака легкого // Український пульмонологічний журнал. 2002. № 4. С. 25–30.
17. Bedard E.L., Uy K., Keshavjee S. Postpneumonectomy syndrome: A spectrum of clinical presentations // Ann. Thorac Surg. 2007. Vol. 83. P. 1185–1188.
18. Пахомов Г.Л., Хаялиев Р.Я., Равианов М.Х., Юсупов Ж.У. Тактика лечения осложнения после пневмонэктомии // Молодой ученый. 2015. № 7. С. 3.
19. Ucvet A., Gursoy S., Sirzai S. et al. Bronchial closure methods and risks for bronchopleural fistula in pulmonary resections: how a surgeon may choose the optimum method // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2011. Vol. 12, № 4. P. 558–562.
20. Mohajeri G., Omid M., Melali H. et al. Bronchial stump closure with amniotic membrane in animal model // J. Res. Med. Sci. 2014. Vol. 19, № 3. P. 211–214.
21. Galetta D., Solli P., Borri A. et al. Bilobectomy for lung cancer: Analysis of indications, postoperative results and long-term outcomes // Ann. Thorac. Surg. 2012. Vol. 93. P. 251–257.
22. Хирургия лёгких и плевры : Руководство для врачей / под ред. И. С. Колесникова, М. И. Лыткина. Л.: Медицина, 1988. 382 с.
23. Лишненко В.В. Обоснование надежного способа закрытия культи бронха при пневмонэктомии // Вестник хирургии. 2006. Т. 165. № 6. С. 38–52.
24. Назыров Ф.Г., Худайбергенев Ш.Н., Пахомов Г.Л. и др. Особенности лечебной тактики у пациентов с бронхоплевральными свищами после пневмонэктомии // Хирургия. Восточная Европа. 2012. Т. 3, № 3. С. 131–132.

25. Синева Е.Н., Чичеватов Д.А., Горшенев А.Н. Профилактика бронхоплевральных свищей с применением лоскута диафрагмы: анализ 10-летнего опыта // Матер. II Междунар. конгресса «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии». СПб., 2012. С. 365–367.
26. Садовникова И.И. Профилактика гнойно-деструктивных поражений легочной ткани // РМЖ. 2005. Т. 13, № 4. С. 207–210.
27. Berghmans T., Sculier J.P., Klastersky J. A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital // Chest. 2003. Vol. 124. P. 114–120.
28. Joshi V., McShane J., Page R. et al. Clinical upstaging of non-small cell lung cancer that extends across the fissure: implications for non-small cell lung cancer staging // Ann. Thorac. Surg. 2011. Vol. 91. P. 350–353.
29. Национальные клинические рекомендации. Торакальная хирургия / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 160 с.
30. Бисенков Л.Н., Попов В.И., Шалаев С.А. Хирургия острых инфекционных деструкций легких. СПб.: ДЕАН, 2003. 400 с.
31. Лукомский Г.И., Шулуток М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопьюльмонэктомия. М.: Медицина. 2003. 230 с.
32. Прохоров А.В., Лабунец И.Н., Максимчик С.В. Гнойно-септические осложнения в онкоторакальной хирургии // Хирургия. Восточная Европа. 2012. Т. 3, № 3. С. 137–138.
33. Атлас онкологических операций / под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга, А.И. Пачеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 632 с.
34. Лищенко В.В. Система профилактики несостоятельности культи бронха и бронхиальных свищей после пневмонэктомии // Военная медицина. 2010. № 4. С. 140.
35. Berna P., Sinna R., De Dominicis F. Use of the thoracodorsal artery perforator flap for bronchial reinforcement in patients with previous posterolateral thoracotomy // Ann. Thorac. Surg. 2012. Vol. 93. P. 1743–1745.
36. Вагнер А.Е., Субботин В.М., Кубариков А.П. и др. Эндоскопическая окклюзия культи главного бронха при ее несостоятельности // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1990. № 2. С. 46–49.
37. Бойко В.В., Флорикян А.К., Авдосьев Ю.В. и др. Гнойные заболевания легких и плевры / под ред. В.В. Бойко, А.К. Флорикяна. Х.: Прапор. 2007. 576 с.
38. Chan V., Shamji F., Sun-daresan S.R. Carinal sleeve resection for persistent bronchopleural fistula after completion right pneumonectomy // Ann. Thorac. Surg. 2010. Vol. 89. P. 1266–1268.
39. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002. 432 с.
40. Haruaki Hino, Tomohiro Murakawa, Kazuhiro Nagayama, Jun Nakajima. Bronchopleural fistula after lower lobectomy of the right lung following thoracic endovascular aortic repair // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2012. Vol. 14, № 5. P. 655–657.
41. Toyooka S., Soh J., Oto T., Miyoshi S. Bronchoplasty to adjust mismatches in the proximal and distal bronchial stumps during bronchial sleeve resection of the left lower lobe and lingular division // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2013. Vol. 43, № 1. P. 182–183.
42. Коротин Д.П., Павлушин А.В., Артифксова А.А. Метод хирургической профилактики недостаточности культи главного бронха с использованием фибринколлагеновой пластины // Клиническая медицина. 2011. № 1. С. 61–66.
43. Кравченко Р.В. Оптимізація хірургічного лікування хворих на хронічну емпієму плеври: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2005. 23 с.
44. Бойко В.В., Краснояружский А.Г. Новые подходы к предоперационной подготовке и борьбе с послеоперационными осложнениями у больных с компрессионным синдромом, обусловленным новообразованиями средостения // Международный медицинский журнал. 2009. № 4. С. 58–61.
45. Дамбаев Г.Ц., Соколович Е.Г., Фомина Т.И. Компрессионный шов культи главного бронха // Вестник РГМУ. 2004. Т. 39, № 8. С. 52–54.
46. Биходжин Р.Ш. Профилактика и лечение пострезекционных бронхиальных свищей подслизистым введением объемобразующих препаратов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 24 с.
47. Левченко Е.В., Шутков В.А., Тришин А.А. Бронхоплевральная фистула – факторы риска, пути профилактики и лечения в онкопульмонологии // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2005. Т. 164, № 3. С. 15–22.

48. *Rakesh K. Chawla, Arun Madan, Bhardwaj P.K., Kiran Chawla.* Bronchoscopic management of bronchopleural fistula with intrabronchial instillation of glue (N-butyl cyanoacrylate) // Lung India. 2012. Vol. 29, № 1. P. 11–14.

49. *Katoch C.D., Chandran V.M., Bhattacharyya D., Barthwal M.S.* Closure of bronchopleural fistula by interventional bronchoscopy using sealants and endobronchial devices // Med. J. Armed. Forces. India. 2013. Vol. 69, № 4. P. 326–329.

V.V. Крицак

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ, МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Операции по поводу рака легкого связаны с высоким риском развития как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений. Проанализированы данные литературы, касающиеся профилактики и лечения осложнений у больных, которым была выполнена пульмонэктомия по поводу новообразований легких.

Ключевые слова: пульмонэктомия, осложнения, профилактика, лечение.

V.V. Kritsak

COMPLICATIONS AFTER PNEUMONECTOMY, METHODS OF THEIR PREVENTION AND TREATMENT

Operations on the lung cancer associated with a high risk for both intraoperative and postoperative complications. The data of the literature on the prevention and treatment of complications in patients who underwent pneumonectomy for lung tumors.

Keywords: pneumonectomy, complications, prevention, treatment.

Поступила 19.04.17

УДК 616.13-005.4-007.271.089.168.1-005-07

К.В. Мясоєдов

Харьковский национальный медицинский университет

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗОН АРТЕРИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ В НИХ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ДЕЗОБЛИТЕРАЦИИ

Обследовано 107 человек с хронической критической ишемией нижних конечностей, которые были прооперированы и разделены на две группы в зависимости от вида дезоблитерации. В отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах определяли индекс замедления пристеночного кровотока, степень рестеноза общей бедренной артерии в её дезоблитерированной зоне, изменения скоростей кровотока. Разница между пиковой систолической скоростью кровотока как по центральной оси, так и по задней стенке артерии остается значимой в течение первого года наблюдения в основной группе и группе сравнения. В последующие 3 года эти показатели уравниваются и к 5-му году наблюдения достоверно не отличаются друг от друга. В группе сравнения темпы и степень рестенозирования были выше, чем в основной группе, на 1-м и 3-м годах наблюдения в среднем на 7 % ежегодно. Гемодинамические изменения зон гидравлической дезоблитерации свидетельствуют о более ламинарном типе кровотока и более медленных темпах прогрессирования стеноза после ее применения, чем в группе открытой эндартерэктомии.

Ключевые слова: критическая ишемия, гемодинамические изменения, гидравлическая дезоблитерация, рестеноз.

Перед сосудистыми хирургами стоит выбор между различными методами дезоблитерации просвета артерий, выполнимыми как открытым, так и закрытым способом. В современной сосудистой хирургии подавляющее большинство вмешательств на инфраингвинальном сегменте производится закрытым способом. Но все же значение каждого способа нельзя недооценивать, когда речь идет о лечении больных с хронической критической ишемией нижних конечностей [1].

Данная патология, зачастую являясь проявлением мультифокального атеросклеротического процесса в организме, представляет собой многоуровневые поражения сосудистого русла нижних конечностей и приводит к их утрате и инвалидизации больного. Поэтому и выбор методов дезоблитерации должен оставаться широким.

Наиболее часто изменениям подвергается артериальное русло ниже паховой складки [2]. «Золотым» стандартом в лечении атеросклеротического поражения общей бедренной и глубокой бедренной артерий наряду с эндоваскулярными методами по-прежнему оста-

ется эндартерэктомия. В том числе эндартерэктомия из общей и глубокой бедренной артерий используется рутинно при выполнении различных этапов шунтирующих / протезирующих операций на аортобедренном и бедренно-подколенных сегментах. Наиболее результативными остаются гибридные операции ввиду выраженной анатомии поражения у данной категории больных. Несмотря на удовлетворительные показатели, достигаемые при использовании таких операций, по-прежнему имеют место недостатки, будь то излишняя травматичность или недостаточный контроль за отделяемым субстратом [3–5].

Цель данного исследования – оценить гемодинамические характеристики дезоблитерированных зон артерий в отдаленном послеоперационном периоде после применения различных методов эндартерэктомии.

Материал и методы. Обследовано 107 человек в возрасте 55–87 лет, которые находились на лечении в отделении острых заболеваний сосудов Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева по поводу хронической критической ишемии нижних ко-

© К.В. Мясоєдов, 2017

нечностей (III, IV степени хронической ишемии по Фонтейну–Покровскому). Все больные были оперированы по поводу данной патологии и разделены на две группы в зависимости от предложенной методики. Средний возраст обследованных больных составил $(65,0 \pm 10,3)$ года. В основную группу вошли 53 больных, у которых во время оперативного вмешательства применялась предложенная методика. Пятьдесят четыре больных группы сравнения оперированы традиционными методами. Группы были сходными по возрасту, полу, анатомии поражения, сопутствующим заболеваниям и характеру оперативных вмешательств. Больным проводились реконструктивные операции в инфраингвинальном сегменте. В обеих группах больным выполнены бедренно-подколенные и бедренно-берцовые шунтирования, изолированные эндартерэктомии из общей бедренной артерии и ее бифуркации, в том числе глубокой артерии бедра. В качестве шунтирующего материала использовали аутоветны, синтетические протезы, а также комбинированные шунты. При этом больные не были разделены на подгруппы в зависимости от шунтирующего материала ввиду короткого срока наблюдения. Больные обеих групп получили необходимый объем хирургического вмешательства, и применение предложенной методики никак не сказалось на тактике их оперативного лечения.

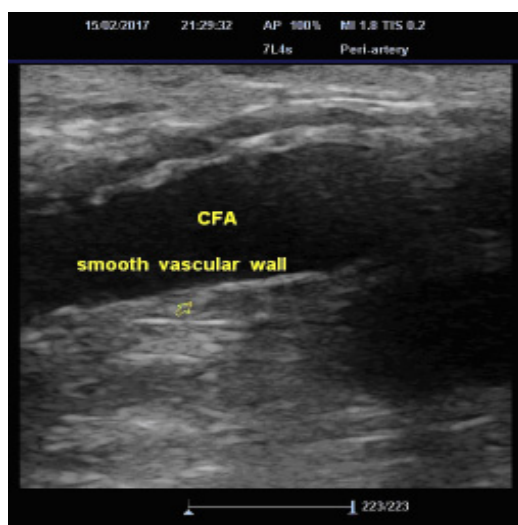
Для определения качества хирургического вмешательства в послеоперационном периоде при выполнении ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) исследовали гемодинамические характеристики зон артерий, в которых была выполнена эндартерэктомия. Также исследовали стенку артерии на наличие флотирующих участков резидуальной стенки, внутрипросветных неровностей. Регистрировали и сравнивали скоростные параметры кровотока на оперированном участке магистрального сосуда, на котором была выполнена эндартерэктомия в том или ином виде (в частности общая и/или глубокая бедренная артерия). Данное исследование в обеих группах проводилось в ближайшем послеоперационном периоде (1-е – 3-и сутки) у больных, оперированных по поводу поражения как аортоподвздошного, так и бедренно-подключичного сегмента. Измеряли пиковую систолическую скорость (V) кровотока пристеночно и по центральной оси сосуда. Пристеночную скорость кровотока измеряли по задней поверхности дезоблитерированного сосуда, то

есть там, где была нативная стенка, а не аллоили аутокань. При этом использовали импульсно-волновой режим сканирования. Контрольный объем равнялся 1 мм. Общую бедренную артерию выводили в продольном сечении, последовательно определяя скорость V у задней стенки артерии ($V_{\text{прист.}}$), а затем по ее центральной оси ($V_{\text{центр.}}$). Оценивали соотношение величин полученных скоростей – индекс замедления пристеночного кровотока (ИЗПК), предложенный Л.В. Мельниковой с соавт. [6].

Данные показатели также оценивали исходно (на дооперационном периоде) лишь с целью объективизации степени изменения и восстановления скоростных потоков в русле общей бедренной артерии после выполненной реваскуляризирующей операции.

В отдаленном послеоперационном периоде (среднее время наблюдения $(3,6 \pm 1,1)$ лет) через 1, 3 и 5 лет наблюдения в обеих группах оценивали первичную проходимость оперированного сегмента, степень рестеноза общей бедренной артерии в ее дезоблитерированной зоне, изменения скоростей пристеночного и центрального кровотока с помощью УЗДГ-контроля.

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном периоде при УЗИ стенки артерии в В-режиме в основной группе и группе сравнения в зоне выполненной дезоблитерации не определялись внутрисосудные флотирующие структуры резидуальной стенки артерии. Стенка артерий в зонах, где выполнялась дезоблитерация, в обеих группах была гладкой (рисунок).



Стенка общей бедренной артерии (стрелка) после выполненной гидравлической эндартерэктомии

При определении скоростных изменений кровотока в области общей бедренной артерии у больных с поражением аортоподвздошного сегмента на дооперационном этапе показатели были заведомо сниженными и существенно отличались от таковых у больных без нарушенного притока к бедренно-подколенному сегменту. При этом значимых ($p < 0,05$) внутригрупповых изменений показателей у больных с сохраненным притоком в до- и послеоперационном периодах не отмечалось. Естественным результатом восстановления кровотока по аортоподвздошному сегменту было увеличение скорости кровотока как по центральной оси, так и пристеночно. При измерении скорости кровотока по центральной оси (V_4) в послеоперационном периоде установлено, что данный показатель существенно не различался у больных обеих групп после вмешательств на разных сосудистых уровнях. В то же время межгрупповые показатели пристеночного кровотока ($V_{\text{прист.}}$) достоверно ($p < 0,05$) отличались в послеоперационном периоде у больных после применения различных методов дезоблитерации.

В табл. 1 приведены данные о пиковой скорости кровотока (V) в зоне вмешательства

при сохраненном магистральном притоке. Скорости пристеночного кровотока в группах достоверно различались ($p < 0,05$) в среднем на 12 см/с и были выше в основной группе. В то же время скорость кровотока вдоль стенки артерии в группе сравнения была минимальной после выполнения вмешательств ниже паховой складки. Индекс замедления пристеночного кровотока, таким образом, в группе сравнения был ниже, чем в основной группе, – в среднем 0,8 и 0,91 соответственно. Данные больных, которым была выполнена профундопластика, а также дезоблитерация глубокой бедренной артерии одним из способов, достоверно не отличались от таковых показателей при вмешательстве на общей бедренной артерии.

У больных из обеих групп, у которых отмечены послеоперационные осложнения, данные показатели не имели маргинальных значений, а были приближены к среднему значению по своей группе. Также не было получено достоверной разницы изменения скорости пристеночного кровотока в зависимости от природы заплаты/шунта, вшиваемого в общую бедренную артерию, а также длины анастомоза.

Таблица 1. Скоростные параметры кровотока по общей бедренной артерии после выполнения стандартной и предложенной методик эндартерэктомии (ЭАЭ), ($M \pm m$) см/с

Пиковая скорость кровотока (V)	Стандартная ЭАЭ			Гидравлическая ЭАЭ		
	после коррекции АПС	после коррекции БПС	$V_{\text{ср.}}$	после коррекции АПС	после коррекции БПС	$V_{\text{ср.}}$
$V_{\text{прист.}}$	71,8±5,4	63,6±6,9	67,7±6,2	92,1±7,8	75,9±6,5	84,0±7,2
$V_{\text{центр.}}$	92,4±6,7	79,1±5,9	85,8±6,3	103,2±9,2	84,3±6,0	93,8±7,6
ИЗПК	0,77	0,80	0,79	0,89	0,90	0,90

Примечание. Различия между группами достоверны при $p < 0,05$.

на общей бедренной артерии в послеоперационном периоде у больных с поражением аортоподвздошного и бедренно-подколенного сегментов после выполнения реконструктивных операций в зависимости от применения стандартной и предложенной методик дезоблитерации.

Максимальные пиковые скорости кровотока в области общей бедренной артерии по центральной оси сосуда фиксировались у больных после аортобедренного шунтирования в обеих группах. Наименьшее значение скорости центрального кровотока было получено у больных, оперированных по поводу поражения инфраингвинального сегмента

При межгрупповом индивидуальном анализе скоростных показателей наименьшая пристеночная скорость была зафиксирована в группе сравнения у больного с бедренно-подколенным проксимальным шунтированием ($V_{\text{прист.}} = 28$ см/с), а максимальная – у больного из основной группы с аортобифеморальным шунтированием ($V_{\text{прист.}} = 96$ см/с). Минимальный индекс замедления пристеночного кровотока отмечался в случае аортобифеморального протезирования у больного группы сравнения при сомнительных путях оттока 7 баллов (по классификации Резерфорда), типом D по классификации TASCII и составил 0,7. Максимальный индекс замед-

ления пристеночного кровотока также отмечался после обходного шунтирования окклюзированной подвздошной артерии у больного основной группы и составил 0,98 при наличии путей оттока, соответствовавших 3 баллам по шкале Резерфорда.

В отдаленном послеоперационном периоде скоростные показатели кровотока имели тенденцию к снижению в обеих группах вне зависимости от реконструированного сегмента и метода дезоблитерации бассейна общей бедренной артерии (табл. 2).

Наибольшие изменения отмечались у больных обеих групп, которым была выполнена коррекция кровотока в инфраингвинальном сегменте, в то же время в меньшей степени изменялись показатели пиковой систолической скорости и индекса замедления пристеночного кровотока после коррекции аортоподвздошной системы. За время 5-летнего наблюдения показатели пиковой систолической скорости по центральной оси сосуда и пристеночно достоверно не различались между группами. В долгосрочном периоде наблюдения также изменялся индекс замедления

пристеночного кровотока в сторону уменьшения его значения в обеих группах, преимущественно за счет уменьшения скорости пристеночного кровотока.

При УЗДГ-исследовании зон общей бедренной артерии, в которых была выполнена дезоблитерация, в отдаленном послеоперационном периоде степень стеноза прогрессировала в течение 5-летнего наблюдения (табл. 3). При этом большие показатели рестеноза отмечались в группе сравнения, что также подтверждается случаем максимального рестеноза уже на 1-м году наблюдения у больного со степенью стеноза 59 %. В долгосрочном периоде наблюдения динамика стенозирования оперированного сегмента в обеих группах прогрессировала одинаковыми темпами и к 5-му году наблюдения не имела достоверных различий. Тем не менее стоит отметить, что за весь период наблюдения количество больших рестенозов (67–83 % у 8 больных) отмечалось в группе сравнения.

При исследовании гемодинамических показателей в отдаленном послеоперационном периоде выявлено, что разница между

Таблица 2. Скоростные параметры кровотока по общей бедренной артерии после выполнения стандартной и предложенной методик эндартерэктомии в отдаленном послеоперационном периоде, (M±m) см/с

Срок наблюдения, год	Пиковая скорость кровотока (V)	Стандартная ЭАЭ			Гидравлическая ЭАЭ		
		после коррекции АПС	после коррекции БПС	V _{ср.}	после коррекции АПС	после коррекции БПС	V _{ср.}
1-й	V _{прист.}	67,8±6,9*	60,5±5,3*	64,2±8,5*	88,2±5,7*	71,4±9,2*	79,8±7,5*
	V _{центр.}	89,2±5,5*	77,3±7,2*	83,3±6,4*	101,4±6,1*	82,2±4,2*	91,8±7,7*
	ИЗПК	0,75*	0,78*	0,77*	0,87*	0,87*	0,87*
3-й	V _{прист.}	65,4±8,6*	56,8±6,4*	61,1±7,5*	80,3±7,4*	62,2±7,1*	71,3±7,3*
	V _{центр.}	87,6±7,3*	71,2±9,8*	79,4±8,6*	96,2±8,6*	79,4±7,8*	87,8±6,7*
	ИЗПК	0,75*	0,78*	0,77*	0,83*	0,78*	0,81*
5-й	V _{прист.}	61,6±7,9*	52,2±8,8	56,9±8,4	70,3±6,1*	55,3±9,5	62,8±7,8
	V _{центр.}	84,4±8,9*	68,5±7,2	76,5±8,0	89,2±8,1*	70,8±8,2	80±8,1
	ИЗПК	0,73*	0,76	0,74*	0,78*	0,78	0,78*

Примечание. *Различия между группами достоверны при p<0,05.

Таблица 3. Степень рестеноза общей бедренной артерии в зависимости от вида примененной эндартерэктомии, (M±m)% / n

Сроки наблюдения, год	Стандартная ЭАЭ			Гидравлическая ЭАЭ		
	рестеноз до 50 %	рестеноз 50–70 %	рестеноз 80–100 %	рестеноз до 50 %	рестеноз 50–70 %	рестеноз 80–100 %
1-й	9,5±3,2 / 50	59 / 1	–	8,2±3,8 / 52	–	–
3-й	41,7±4,8 / 38	67 / 1	83 / 1	34,4±4,2 / 47	56 / 1	–
5-й	45±3,5 / 28	69±6 / 5	–	41,7±3,2 / 32	67±2 / 2	–

Примечание. Различия между группами достоверны при p<0,05.

пиковой систолической скоростью кровотока как по центральной оси, так и по задней стенке артерии остается значимой в течение первого года наблюдения: $V_{\text{ср.прис.}} = (79,8 \pm 7,5)$ см/с и $V_{\text{ср.центр.}} = (91,8 \pm 7,7)$ см/с в основной группе и группе сравнения $V_{\text{ср.прис.}} = (64,2 \pm 8,5)$ см/с и $V_{\text{ср.центр.}} = (83,3 \pm 6,4)$ см/с, $p < 0,05$. В последующие три года эти показатели уравниваются и в течение 5-летнего наблюдения достоверно не отличаются друг от друга вне зависимости от оперированного сегмента и составляют соответственно $V_{\text{ср.прис.}} = (62,8 \pm 7,9)$ см/с и $V_{\text{ср.центр.}} = (82,5 \pm 5)$ см/с, $V_{\text{ср.прис.}} = (56,9 \pm 8,4)$ см/с и $V_{\text{ср.центр.}} = (76,5 \pm 8)$ см/с, $p > 0,05$.

Данные показатели свидетельствуют об эффективности метода гидравлической дезоблитерации в ближайшем послеоперационном периоде, а также о нивелировании его преимущества в отдаленном периоде ввиду естественного течения атеросклероза. Данные результаты также подтверждаются показателями рестеноза в области общей бедренной артерии, которые фиксировались у оперированных больных в тех же временных сроках в отдаленном послеоперационном периоде. В группе сравнения темпы и степень рестенозирования были выше, чем в основной группе на 1-м и 3-м году наблюдения. Так, в основной группе через год после выписки степень стеноза в общей бедренной артерии составила $(6,2 \pm 4,3)$ %, у 52 пациентов, в группе сравнения – $(7,5 \pm 3,2)$ % (50) и 59 % (1). На 3-м году разница между группами была наиболее выраженной: в основной группе $(36,4 \pm 9,2)$ %

(47), 56 % (1); в группе сравнения рестенозы были более выражены.

Тем не менее в процессе 5-летнего наблюдения степень рестеноза в области общих бедренных артерий не имела достоверных отличий и составляла в обеих группах 41,7–69,2 %.

Выводы

Исследования гемодинамических изменений зон эндартерэктомии в обеих группах свидетельствуют о наличии более выраженных турбулентных пристеночных потоков в группе сравнения и о большем ламинарном типе кровотока в основной группе, что подтверждается данными пиковых скоростей по центральной оси сосуда и пристеночно, индекс замедления пристеночного кровотока – 0,90 в основной группе и 0,79 в группе сравнения.

В отдаленном послеоперационном периоде показатели пиковой систолической скорости как по центральной оси, так и пристеночно в обеих группах уменьшались, что обусловлено необратимым течением атеросклеротического процесса, и к 5-летнему периоду достоверно не различались. Увеличение степени рестеноза коррелировало с уменьшением пиковой систолической скорости в обеих группах. Тем не менее темпы рестеноза в основной группе были достоверно ниже в 1-й и 3-й год наблюдения и соответствовали диапазону 36,4–56 % в основной группе и 43,7–83 % в группе сравнения в 3-летний срок наблюдения.

Список литературы

1. Teraa M., Conte M.S., Moll F.L., Verhaar M.C. Critical limb ischemia: current trends and future directions // J. Am. Heart Assoc. 2016. Feb 23; 5 (2). pii: e00293.
2. Путьк А.И. Непосредственные и отдаленные результаты реваскуляризации нижних конечностей у больных с критической ишемией // Серце і судини. 2014. № 2. С. 72–78.
3. Nishibe T., Maruno K., Iwahori A. et al. The role of common femoral artery endarterectomy in the endovascular era // Annals of vascular surgery. 2015 Nov, Vol. 29, Issue 8. P. 1501–1507.
4. Ballotta E., Gruppo M., Mazzalai F., Da Giau G. Common femoral artery endarterectomy for occlusive disease: an 8-year single-center prospective study // Surgery. 2010. Feb. 147 (2). P. 268–274.
5. Kuma S., Tanaka K., Ohmine T. et al. Clinical Outcome of Surgical Endarterectomy for Common Femoral Artery Occlusive Disease // Circ J. 2016. Vol. 80 (4). P. 964–969.
6. Пат. 2350273 РФ. Способ диагностики ранних стадий атеросклероза. Мельникова Л.В., Бартош Ф.Л., Бартош Л.Ф. Заявл. 21.05.07; опублик. 27.03.09. Бюл. № 9. М., 2009.

К.В. М'ясоєдов

ГЕМОДИНАМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗОН АРТЕРІЙ У ВІДДАЛЕНОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В НИХ РІЗНИХ МЕТОДІВ ДЕЗОБЛІТЕРАЦІЇ

Обстежено 107 осіб з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок, що були прооперовані та розділені на дві групи в залежності від виду дезоблітерації. У віддаленому післяопераційному періоді в обох групах визначали індекс уповільнення пристінкового кровотоку, ступінь рестенозу

загальної стегнової артерії в її дезоблітерованій зоні, зміни швидкостей кровотоку. Різниця між піковою систолічною швидкістю кровотоку як по центральній осі, так і по задній стінці артерії залишається значущою протягом першого року спостереження в основній групі і групі порівняння. У наступні 3 роки ці показники зрівнюються і до 5-річного спостереження достовірно не відрізняються один від одного. В групі порівняння темпи і ступінь рестенозування були вище, ніж в основній групі, на 1-му і 3-му роках спостереження в середньому на 7 % щорічно. Гемодинамічні зміни зон гідралічної дезоблітерації свідчать про більш ламінарний тип кровотоку і більш повільні темпи прогресування стенозу після її застосування, ніж в групі відкритої ендартеректомії.

Ключові слова: критична ішемія, гемодинамічні зміни, гідралічна дезоблітерація, рестеноз.

K. V. Miasoiedov

HEMODYNAMIC CHANGES OF ARTERIES IN DISOBLITERATED ZONES BY MEANS OF DIFFERENT TYPES OF ENDARTERECTOMY IN LONG-TERM POSTOPERATIVE PERIOD

107 patients with chronic critical ischemia of the lower limbs were examined and divided into 2 groups depending on the type of disobliteration. In the late postoperative period, in both groups, the index of retardation of the parietal blood flow, the degree of restenosis of the common femoral artery in its desobliterated zone, changes in blood flow velocities were determined. The difference between the PSV of the blood flow both along the central axis and the posterior wall of the artery remains significant during the first year of observation in the main group and in the comparison group. In the next 3 years, these indicators tend to equalize and to mark the 5-year observation are not significantly different from each other. In the comparison group, rates and degree of restenosis were higher than in the main group at the 1st and 3rd year of follow-up, on average by 7% annually. Hemodynamic changes in the zones of hydraulic disobliteration indicate a more laminar type of blood flow and a slower rate of progression of stenosis after its application than in the group of open endarterectomy.

Keywords: critical ischemia, hemodynamic changes, hydraulic dezobliteration, restenosis.

Поступила 06.06.17

УДК 616.5-001.4-089.844/818.3

Д.А. Пасичный

*КУОЗ « Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной
медицинской помощи им. проф. А. И. Мещанинова»*

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СПОСОБОВ ЭКЗОДЕРМОТЕНЗИИ В ПОДГОТОВКЕ РАН К ПЛАСТИКЕ

Предложено комбинированное применение способов экзодермотензии (двухкомпонентной адгезивной и швов-бантиков), позволяющее под визуальным контролем создавать уровень растяжения тканей ниже порога возникновения микроциркуляторных расстройств в коже раневых краев в виде пятен белого цвета и перераспределить растягивающие силы на большую площадь околораневой поверхности, динамически оценивать состояния тканей раны и околораневых тканей в процессе их адаптации к растяжению. Предложенный способ экзодермотензии успешно применен у 10 больных для подготовки посттравматических и пролежневых ран к пластикам.

Ключевые слова: *тканевое растяжение (дермотензия), рана, пролежни, контракция ран, метод ишемической подготовки тканей, лоскутная пластика, пластическая хирургия.*

Частота частичных и полных некрозов кожно-фасциальных лоскутов на нижних конечностях, по данным разных исследователей, колеблется от 12 до 38 % и в среднем составляет около 20–25 % [1–3]. Для предотвращения осложнений и повышения тканевого выживания в условиях ишемии при лоскутных пластиках в хирургии используют методы тренировки тканей и эндогенной стимуляции ангиогенеза, одним из которых является тканевое растяжение (для покровных тканей называемое дермотензией). Пластику раны с применением тканевого растяжения осуществляют тканями, наращенными в процессе их дозированного растяжения следующими методами:

- постепенным стягиванием краев окружающих тканей с помощью внедряемых в них стержней, спиц, гребенок шипов;
- увеличением объема жидкости или геля в подкожно-тканевой полости или в баллоне-экспандере, вводимом в эту полость [3–5];
- сближением краев ран с помощью адгезивных повязок. Основными биологическими эффектами тканевого растяжения являются увеличение площади кожи, связанное с увеличением ее эластичности, ползучести, клеточной пролиферации, и увеличение числа и длины сосудов [6]. Актуальным является

совершенствование способов применения тканевого растяжения для уменьшения травматичности и осложнений лоскутных пластик ран.

Цель данного исследования – совершенствование подготовки ран при пластиках сложносоставными лоскутами, путем дозированного растяжения раневых и околораневых тканей, показ на клиническом примере возможности использования тканевого растяжения, выявление факторов, влияющих на выбор тактики его применения при пластиках ран.

Материал и методы. Клиническое исследование проведено у 10 больных с травматическими и пролежневыми дефектами (9 мужчин и 1 женщина в возрасте от 20 до 39 лет). Для подготовки к пластике сложносоставными лоскутами ран площадью от 2,5 до 310 см² использовали метод дермотензии: посттравматическими дефектами голени – у 4, на бедре – у 2, предплечье – у 1, на ладонной поверхности кисти – у 1, пролежнями III – IV степени пояснично-крестцовой области и пяток – у 2 больных. Площадь ран измеряли с точностью до 1 % ($p=0,05$) по собственной методике. В качестве клинического теста адекватности микроциркуляции в растягиваемых покровных тканях

© Д.А. Пасичный, 2017

использован симптом «белого пятна» (оценки тканевой перфузии). Адгезивная экзодермотензия осуществлялись в умеренном и интенсивном режиме с использованием перфорированных, гипоаллергенных хирургических пластырей типа Betafix, Leofix или Omnifix, создающих прочность соединения с покровными тканями до 0,15 – 0,25 кг/см² и пленочных клеящихся покрытий Tegaderm, создающих прочность соединения с покровными тканями до 0,05–0,075 кг/см² [7–10]. Экзодермотензия выполнялась при условии уменьшения отека, развития грануляционной ткани и преобладания в ране процессов регенерации над деструктивными изменениями.

Анализ сил, действующих на окolorаневые ткани и ткани плоской раны, не имеющей подкожных карманов при экзодермотензии. В грануляционной ткани нормально заживающей раны, по форме близкой к плоской, не имеющей карманов, появляющиеся силы контракции направлены от края к центру дефекта и обеспечивают существенное сокращение площади раны в областях с подвижной и эластической кожей.

Длительно незаживающие раны и трофические язвы существуют больше срока нормального раневого заживления, грануляционная ткань их краев патологически изменена из-за извращения и хронического течения воспалительной реакции, подвергается фиброзу и склерозу, прираивается к подлежащим опорным структурам грануляционной ткани. Эти изменения приводят к тому, что теряется функция сократимости, которая обеспечивает контракцию раны и восприимчивость к наползающему эпителию. Сила

контракции грануляционной ткани в незаживающих ранах уравнивается силами натяжения тканей, вызывающими расхождение краев раны (рис. 1, а). В длительно незаживающей ране или язве сила контракции F_3 близка по значению силе расхождения края F_2 . Уменьшить площадь раневого дефекта при сложившемся равенстве разнонаправленных сил F_3 и F_2 способна сила натяжения краев, создаваемая при экзодермотензии, F_1 . Она действует в том же направлении, что и сила F_3 , – к центру раны, обеспечивая условие $F_1 + F_3 > F_2$, которое приводит к смещению раневых краев и уменьшению площади раны, увеличению ресурса края раны для последующей ее пластики.

Анализ сил, действующих на окolorаневые ткани и ткани при обширной полости с отслоением и нависанием краев. В гнойной ране с обширными карманами сила контракции F_2 , которая направлена от наружных краев меньшего кожного дефекта к краю глубже лежащей, большей по площади в плоскости, параллельной поверхности тела полости раны (1), способствует ретракции отслоенных тканей раневого края (2), уменьшению пластических ресурсов и увеличению площади дефекта. Направленная к центру раны сила контракции грануляционной ткани дна раны F_3 не компенсирует действие силы F_2 , так как грануляционная ткань этого участка раны обычно фиксирована к малоподвижной и малоподатливой фасции. Сила натяжения тканей F_1 при экзодермотензии компенсирует действующую от центра раны к периферии (к краю отсепарованных покровных тканей) силу контракции F_2 и способствует уменьше-

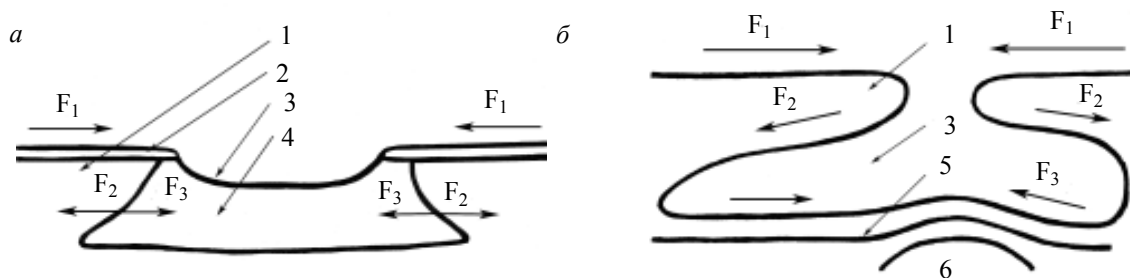


Рис. 1. Действие сил на ткани в гнойной ране при экзодермотензии для плоской (а) и имеющей обширные карманы (б) раны:

1 – край раневого дефекта, 2 – кожа края раны, 3 – полость гнойной раны, 4 – грануляционная ткань раны, 5 – фасция, 6 – опорные структуры (кость или сустав);

F_1 – сила натяжения, возникающая при экзодермотензии и направленная к центру раны обычно по линиям наибольшей податливости раневых краев; F_2 – сила натяжения тканей, действующая от центра раны, вызывающая расхождение краев; F_3 – сила контракции грануляционной ткани дна раны, направленная, как правило, к центру раневого дефекта

нию площади кожного дефекта и увеличению тканевых ресурсов края раны для последующей ее пластики (рис. 1, б) [7–10].

Предложены и апробированы в клинической практике следующие способы экзодермотензии:

1-й – края раневого дефекта сводятся с помощью прозрачного и пластичного пленочного покрытия или сводятся и фиксируются швами или закрутками в положении, меньше порогового, для появления на растягиваемой коже пятен белесоватого цвета, симптома белого пятна не более 4 – 5 с, отсутствия усиления боли в течение 5 – 7 мин наблюдения, а затем края раны дополнительно фиксируются адгезивным материалом с более прочной силой адгезии с перекрытием средств первичной фиксации;

2-й – адаптация краев раны к натяжению и подготовка к закрытию раневого дефекта на завершающем этапе дермотензии путем использования развязывающихся швов-бантиков с последующим контролем состояния поверхности полости раны через 1 – 2 суток и степени сращения краев раны, уменьшения карманов, и внесения лекарств (антибактериальных веществ, ферментов) в ее полость.

Эффективность этих способов проиллюстрирует клинический пример лечения пролежня пояснично-крестцовой области у больного М., 25 лет, поступившего в Харьковскую городскую клиническую больницу скорой и неотложной медицинской помощи 09.12.2016 по поводу закрытой тяжелой черепно-мозговой травмы, ушиба головного мозга тяжелой степени, диффузного аксонального повреждения, травматического субарахноидального кровоизлияния, контузионного поражения валика мозолистого тела, ушибов мягких тканей головы, вегетативного статуса, состояния после трахеостомии от 12.12.2016 (постоянная канюля), кахексии, пролежней II–IV степени затылочной, теменных областей, грудной клетки, крестца, пяток 2,5 % поверхности тела (консультирован комбустиологом 20.01.2017). Были выполнены этапные нерэктомии пролежня крестцово-копчиковой области в период с 20.01.2017 по 27.01.2017 с последующей двухкомпонентной адгезивной дермотензией краев пролежня раневыми покрытиями Тегадерм и Бетафикс с внесением под повязки с желе солкосерила и левомиколя. 02.02.2017 после промывания пролежневых раневых дефектов октанисептом на края пролежневого раневого дефекта в области крестца под местной анестезией

раствором лидокаина 0,2% – 40 мл наложены наводящие адаптирующие швы. Продолжена адгезивная экзодермотензия пролежневых дефектов Тегадермом, Бетафиксом и внесением под них в рану присыпки Генатаксан. В последующем на протяжении недели интенсивность тканевого растяжения уменьшена из-за выявленного правостороннего пневмоторакса и дренирования правой плевральной полости по Бюлау 04.02.2017.

К 13.02.2017 края пролежневого дефекта в области крестца сведены до соприкосновения краев адаптирующими швами, завязанными на бантик, и с лейкопластырем Бетафикс. При осмотре 16.02.2017 фиброзная полость значительно сократилась в размерах до 5 см под раневыми краями. Под местной анестезией раствором лидокаина 0,2% – 100 мл иссечена фиброзная грануляционная ткань (капсула) пролежня до подкожной клетчатки и выполнен кюретаж грануляций на костях копчика и крестца. После мобилизации краев пролежня они соединены швами Донати. Рана дренирована полоской перчаточной резины. Асептическая повязка. В последующем заживление ран происходило без осложнений. Швы с краев раны сняты 16.03.2017 после эпителизации в участках между швами – рана зажила. Этапы лечения пролежня крестцово-копчиковой области представлены на рис. 2.

Обсуждение результатов. Использование адгезивной двукомпонентной повязки на первом этапе использования пластичной, прозрачной повязки с относительно низкими адгезивными свойствами (или развязывающихся швов) позволяет выявить микроциркуляторные расстройства в окolorаневой коже, а на втором этапе применения повязки с высокими адгезивными свойствами перераспределить силы натяжения на большую площадь окolorаневой кожи для вовлечения ее в процессы роста. У 5 больных предоперационная подготовка предложенным способом позволила сопоставить края и заживить раны, а после сокращения площадей ран на 60 – 70 % были выполнены пластики местными тканями в комбинации с ротацией кожно-фасциальных лоскутов. Срок дооперационной подготовки ран с помощью тканевого растяжения предложенным способом зависел от подвижности тканей, размеров дефекта (выраженности отека, первичной утраты тканей), тяжести сопутствующей патологии и травмы и составил от 6 до 45 суток (в среднем 19,5 суток). В будущем целесообразна разработка устройств для сближения



Рис. 2. Этапы подготовки пролежня пояснично-крестцовой области усовершенствованным комбинированным методом экзодермотензии (растяжения краев раны двухкомпонентной адгезивной повязкой и прошивными лигатурами):

a – пролежень пояснично-крестцовой области площадью кожного дефекта 116 см²;

б – уменьшение площади пролежня до 39 см² швами в верхнем и нижнем его участках;

в – использование завязывающихся швов и адгезивной дермотензии с помощью раневого покрытия Тегадерм – площадь кожного дефекта уменьшена до 17 см²;

г – вид кожного регенерата после пластики пролежня

краев ран на основе обратных связей между силой натяжения их краев и уровнем напряжения кислорода (кровотока) в коже краев раны выше критического порога для некролизации тканей, что создавало бы оптимальный уровень натяжения и режим, индивидуализирующий процесс сокращения размеров раны.

Выводы

1. Представлен способ комбинированной экзодермотензии для подготовки ран к лоскутной пластике, при котором уровень необходимого натяжения краев был меньше максимального порогового уровня для появления в коже пятен белого цвета, который контролировался бы без препятствий для визуализации раневых краев 5–7 минут (с помощью прозрачных пленочных покрытий, завязывающихся адаптирующих швов и др.), а затем применялась дополнительная фиксация краев

раны покрытием с большой силой адгезии для перераспределения растягивающих сил на большую площадь околораневой кожи.

2. Комбинация адгезивной дермотензии с другими способами тканевого растяжения позволяет распределить приложение силы на большие площади и объемы ткани и может уменьшить осложнения в местах фиксации приспособлений для тканевого растяжения.

3. Применение тканевого натяжения околораневых тканей – эффективный, малотравматичный метод уменьшения размеров раневых дефектов перед лоскутными пластиками, иногда являющийся самодостаточным.

4. Экзодермотензия существенно уменьшает размер раневой полости пролежня, поверхность фиброзных грануляций и травматичность их иссечения на завершающем этапе пластики.

5. Разработка прозрачных раневых покрытий и способов их применения для экзо-

дермотензії, не прештатствуючих динамічному наблюденню за краями рани в процесі тканевого растяження с различными характеристиками или изменяющих их (фор-

ма, площадь, сила адгезии и создаваемого растяжения) в зависимости от объективных показателей микроциркуляции в краях и тканях раны является перспективной.

Список литературы

1. *Georgescu A.V.* Propeller perforator flaps in distal lower leg: evolution and clinical applications // Archives of plastic surgery. 2012. Vol. 39, № 2. P. 94–105.
2. *Harder Y., Amon M., Laschke M.W. et al.* An old dream revitalized: preconditioning strategies to protect surgical flaps from critical ischaemia and ischaemia – reperfusion injury // J. plastic, reconstructive, aesthetic surgery. 2008. Vol. 61, № 5 P. 503–511.
3. *Nandhagopal V., Chittoria R.K., Mohapatra D.P. et al.* External tissue expansion for difficult wounds using a simple cost effective technique // J. cutaneous and aesthetic surgery. 2015. Vol. 8, № 1. P. 50–53.
4. *Ratnam B.V.* A simple external tissue expansion technique based on viscoelastic properties of skin to attain direct closure of a large scalp defect: A case report // Indian J. plastic surgery. 2015. Vol. 48, № 3. P. 308–312.
5. *Бесчастнов В.В.* Совершенствование активной хирургической тактики лечения больных с инфицированными ранами мягких тканей : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.17. – Н. Новгород, 2014. 17 с.
6. *Жернов А.А., Трач Р.Я., Жернов Ан.А.* Растянутый кожно-фасциальный надключичный лоскут с включением надключичной артерии при хирургическом лечении ожоговых контрактур шеи // Хирургія України. 2015. № 2. С. 84–91.
7. *Razzak M.A., Hossain M.S., Radzi Z.B. et al.* Cellular and molecular responses to mechanical expansion of tissue // Frontiers in Physiology. – 2016 – Vol. 7, Article 540. P. 1–12. // J. access mode: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00540>
8. *Пасичный Д.А.* Технология адгезивного растяжения кожи и криообработки в лечении ран конечностей // Международный медицинский журнал. 2007. Т. 13, № 3. С. 71–76.
9. *Пасичный Д.А.* Дермотензия в лечении поврежденных покровных тканей стопы и голени // Международный медицинский журнал. 2009. Т. 15, № 3. С. 85–90.
10. *Пасичный Д.А.* Совершенствование метода растяжения тканей в подготовке ран к пластике с использованием сложносоставных лоскутов // Клінічна хірургія. 2016. № 11. С. 47–50.

Д.А. Пасичний

КОМБІНОВАНЕ ЗАСТОСОВУВАННЯ СПОСОБІВ ЕКЗОДЕРМОТЕНЗІЇ В ПІДГОТОВЦІ РАН ДО ПЛАСТИКИ

Запропоновано комбіноване застосування способів екзодермотензії (двокомпонентної адгезивної та швів-бантиків), що дозволяє під візуальним контролем створювати рівень розтягу тканин нижче порога виникнення мікроциркуляторних розладів шкіри ранових країв у вигляді плям білого кольору та перерозподіляти сили розтягу на більшу площу навколо ранової поверхні, оцінювати у динаміці стан ранових і навколоранових тканин у процесі їх адаптації до розтягу. Запропонований спосіб екзодермотензії успішно застосовано 10 хворим у підготовці після травматичних і пролежневих ран до пластики.

Ключові слова: *тканинний розтяг (дермотензія), рана, пролежні, контракція ран, метод ішемічної підготовки тканин, пластика клаптями, пластична хірургія.*

Д.А. Pasichniy

COMBINED APPLICATION OF THE TISSUE EXO-EXPANSION METHODS FOR PREPARATION WOUND TO PLASTIC

Proposed are the combined applications of the tissue exo-expansion methods (two-component adhesive and stitch tied in a bow) for preparation of wound defect to reconstruction, that allowed under direct vision to create sub threshold expansion level of tissues for onset of microcirculation disturbance into skin of the wound edge by way of detection white spot and redistribute of the stretch force to wide square of the surrounding skin of the wound, as well as to evaluate dynamic condition of the tissues around wound and wound during the process of adaptation to extension. These combined applications of the tissue exo-expansion methods were successfully used in treatment of 10 patients for preparation wound defect to reconstruction.

Keywords: *tissue expansion (dermotension), wound, pressure sore, wound contraction, method of ischemic tissues preparation, flap plastic, plastic surgery.*

Поступила 12.05.17

СУДОВО-МЕДИЧНА ЕКСПЕРТИЗА

УДК 340.66:[616.714+616.831]-003.215

П.О. Леонтьєв

Харківський національний медичний університет

ЗАГАЛЬНІ СУДОВО-МЕДИЧНІ ЗАСАДИ ВИЗНАЧЕННЯ ДАВНОСТІ ЕПІ- ТА СУБДУРАЛЬНИХ ГЕМАТОМ

Проаналізований ряд робіт щодо встановлення давності суб- та епідуральних крововиливів, виконаних різними методами та різними дослідниками. Показано, що саме об'єктивне встановлення давності та повторності черепно-мозкової травми часто має суттєве значення для розслідування злочинів проти здоров'я та життя людини, що й визначає важливість подальшого детального вивчення даної проблеми судовою медициною.

Ключові слова: епідуральні й субдуральні гематоми, комплекс методів, давність крововиливів, діагностика.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) посідає перше місце як за числом летальних наслідків, так і за інвалідністю потерпілих та характеризується збільшенням питомої ваги і утяжелінням. За даними медичної статистики, питома вага ЧМТ становить 36–40 % від усіх видів травм, а при сукупних травмах тіла досягає 60–65 %. Летальність у віці до 40 років при епідуральних гематомах становить 12–14 %, при субдуральних – 38–40 %.

Загальною проблемою у судово-медичній експертній практиці є зажиттєва діагностика різних видів ЧМТ і визначення давності їх утворення. Пошук загальних судово-медичних засад визначення давності епі- і субдуральних гематом виявив низку цікавих і плідних ідей, втілення яких, на нашу думку, може вивести зазначений напрямок досліджень на новий об'єктивний етап вирішення проблеми.

Для цього потрібен комплекс сучасних методів, серед яких, окрім комп'ютерної діагностики і магнітно-резонансної томографії – променева діагностика, зокрема безконтактна термографія і радіографія, радіонуклідна і ультразвукова діагностика тощо.

Дослідження О.І. Герасименка зі співавт. [1] свідчить, що сама по собі травма черепа у вигляді перелому основи або сполучення перелому кісток склепіння і основи в багатьох

випадках не обумовлює тяжкість ЧМТ і закінчується цілком благополучно як для життя, так і для продовження трудової діяльності. Автори стверджують, що визначати ступінь тяжкості ЧМТ тільки за наявності або відсутності перелому кісток основи черепа не правомірно. В деяких випадках, на їхню думку, клінічно визначена ЧМТ має перебіг як її легка форма, і без додаткових методів обстеження (краніографічного і комп'ютерно-томографічного) встановити діагноз перелому кісток основи черепа не завжди можливо. Тобто тяжкість ЧМТ в першу чергу визначається важкістю ушкодження речовини мозку і особливо його стовбурових відділів.

Важливе значення застосування променевих методів дослідження головного мозку при ЧМТ підтверджується рядом досліджень різних авторів.

Так, В.М. Шевагою зі співавт. [2] визначено значущість рентгено- і комп'ютерно-томографічних даних про переломи кісток черепа при експертній оцінці тяжкості ЧМТ [2]. Аналіз 1632 історій хвороб пацієнтів з діагнозом ЧМТ показав, що всім травмованим було проведено неврологічне обстеження, виконано оглядові рентгенограми черепа, комп'ютерно-томографічні дослідження головного мозку, консультації окуліста і оториноларинголога та лабораторні дослід-

ження. Внутрішні гематоми діагностовано у 177 хворих (10,8 %). На думку авторів [2], це свідчить про недостатню кількість постраждалих з внутрішніми гематомами черепа для ґрунтовних і об'єктивних висновків.

Ми робимо акцент на першочерговій значущості внутрішньочерепного крововиливу, його клінічного перебігу і важливості визначення давності внутрішньочерепного крововиливу за допомогою сучасних променевих методів. Наша думка про визначення засад давності епі- та субдуральних гематом, в першу чергу променевими методами, підтверджується даними авторів [1], що найчастіше переломи склепіння черепа мали місце у хворих з епідуральними і субдуральними гематомами. При епідуральних гематомах у 10 випадках (0,61 %) і при субдуральних гематомах у 11 (0,67 %) мали місце ізольовані переломи кісток основи черепа. При епідуральних гематомах у 22 постраждалих (1,35 %) виявлялись переломи склепіння і основи черепа.

Автори [2] зазначають, що повністю оцінити тяжкість травми головного мозку можна лише протягом перших двох років після неї не тільки на підставі тяжкості ушкодження головного мозку в момент травми (гострий період). ЧМТ нерідко закінчується тяжкою інвалідацією хворих навіть при первинних легких формах ЧМТ (струс головного мозку) в зв'язку з можливою неповною діагностикою, а тому прогресуванням невиявлених уражень мозкової тканини, порушень ліквороциркуляції та ураження судин мозку. Крім того, автори стверджують, що з часу введення у клінічну практику комп'ютерної та магніторезонансної томографії (МРТ) виникла можливість діагностувати дифузне аксональне ураження [2]. Це актуалізує застосування променевих методів дослідження головного мозку у напрямі визначення давності його травм.

Завдяки науковому доробку зазначених авторів стало можливим діагностування нових видів ЧМТ і поглиблено інформативне дослідження класичних.

Мета нашого дослідження – конкретизація загальних судово-медичних засад визначення давності епі- і субдуральних гематом із застосуванням променевих методів дослідження, неврологічних, лабораторних і гістологічних способів діагностики.

Для реалізації поставленої мети вивчали залежність між клінічними і морфологічними

проявами епі- і субдуральних гематом, що спостерігаються на рентгенівських комп'ютерних томограмах.

Порівняння нашого підходу до вирішення поставлених задач з підходом В.К. Дадабаєва (2003) показало переваги першого.

В.К. Дадабаєвим для визначення характеристик вогнища ураження головного мозку проведено вимірювання щільності головного мозку кожного шару при рентгенівській комп'ютерній томографії (томоденситометрії). В нормі коефіцієнт абсорбції різних тканин головного мозку має вісім рівнів інтенсивності сірого зображення. Тому для оцінки ушкоджень головного мозку дослідник застосував систему середніх значень коефіцієнта абсорбції [3]. Нами в процесі виконання дослідження було перевірено статистичну достовірність різниці рівнів інтенсивності сірого зображення в 10 точках кожної комп'ютерної томограми замість використання системи середніх значень коефіцієнта абсорбції. Розрахунки показали перспективність нашої системи обліку значень коефіцієнта абсорбції. Значення інтенсивності різних точок іноді різнилися в 1,5–2,0 рази на одній томограмі, що вказувало на вогнище травми. Тому було вирішено запропонувати нові коефіцієнти, що будуть розраховуватися як співвідношення інтенсивності сірого зображення у визначених нами точках [4].

В.К. Дадабаєв виявив, що процес організації крововиливів у головний мозок відбувається з відповідними змінами щільності речовини головного мозку. Що це за зміни в першій гіперденсній стадії організації крововиливів, автор не пише. В другій тоденсній стадії він показує вирівнювання коефіцієнта щільності і показників щільності неушкодженої речовини головного мозку. Третя гіподенсна стадія характеризується формуванням гліомезодермального рубця на ділянці крововиливу. Але в цій стадії не проявляються зміни показників щільності тканини головного мозку у порівнянні з нормою [3].

Проведене нами дослідження лише частково підтверджує думку В.К. Дадабаєва і показує наявність статистично достовірних відмінностей показників щільності тканини головного мозку на всіх стадіях [4]. Такі відмінності мають показники, що різняться між собою на 20–50 % один від одного. Епідуральні крововиливи на комп'ютерних томограмах мають підвищення щільності до +65...

+85 НУ, а субдуральні крововиливи – такі показники, що перевищують норму щільності сірої та білої речовини в 1,5–2,0 рази.

Проведений О.О. Гуріною аналіз медичної документації засвідчив, що скарги потерпілих у випадках щелепно-лицьових ушкоджень та ЧМТ відзначались «загальним» характером і нетривалістю [5]. У постраждалих з внутрішньочерепними ушкодженнями переважно спостерігалась нестійка і тривала об'єктивна неврологічна симптоматика ураження головного мозку або окремі її компоненти (здебільшого окоорухові порушення, субкортикальні рефлекси); слід зазначити превалювання в самі цій віковій групі мало- і безсимптомних форм черепно-мозкових ушкоджень.

О.О. Гуріна фіксувала такі строки лікування потерпілих у випадках черепно-мозкових ушкоджень: внаслідок струсу головного мозку він сягав 6–9 діб, забою головного мозку – від 11 до 19 діб. За даними повторного обстеження (через 6 місяців – 1 рік), у потерпілих дошкільного віку, що лікувались від забою головного мозку, спостерігались явища підвищення внутрішньомозкового тиску, посттравматична енцефалопатія, гідроцефалічний синдром. На нашу думку, застосування променевих методів діагностики для судово-медичної оцінки внутрішньочерепних і черепно-лицьових ушкоджень у потерпілих молодшого та дошкільного віку, про що не говорить авторка, було б вельми доцільним [5].

О.О. Гуріна в дослідженні [6] підкреслює, що ретельний аналіз клінічних проявів ЧМТ є надзвичайно важливим при роботі з медичною документацією потерпілих дитячого віку, оскільки в цій віковій групі на клінічний перебіг черепно-мозкових ушкоджень істотно впливають анатомо-фізіологічні особливості організму дитини. З цим зауваженням важко не погодитись, а тому наше дослідження передбачає вікові групи дорослих осіб у межах до 25 років, 26–35, 36–45, 46–55 та у віці понад 60 років.

О.О. Гуріна наполягає на обов'язковому повторному і комплексному (клініко-інструментальному) обстеженні, включаючи дані комп'ютерної томографії, яке виявляє несприятливі наслідки (розвиток лікворно-гіпертензійного синдрому з явищами дилатації шлуночків головного мозку, розвиток посттравматичної гідроцефалії і деформації черепа, посттравматичної атрофії мозкової речо-

вини), незважаючи на мало- і безсимптомний перебіг ЧМТ у дітей молодшого віку, швидкоплинність об'єктивної неврологічної симптоматики ураження головного мозку, стислі терміни регресу.

Далі вона робить акцент на доцільності комплексного клініко-інструментального дослідження із застосуванням результатів неврологічного обстеження, комп'ютерної томографії, електроенцефалографії головного мозку, отоневрологічного та нейроофтальмологічного обстеження потерпілих дітей різних вікових груп [6]. Тому нами застосовано такий комплексний клініко-інструментальний підхід до вивчення епі- і субдуральних гематом у дорослих осіб.

Окремим блоком дослідження буде аналіз клініко-лабораторного обстеження осіб з епі- і субдуральними гематомами з метою виявлення закономірностей між змінами показників цього обстеження і давністю загоєння гематом.

Автори [7] вивчили давність виникнення механічної травми, дослідили динаміку топографії і вмісту ліпідів і фосфоліпідів у наднирниках білих безпородних щурів. Їм спричиняли травму у виді розміщення м'яких тканин і переломів задніх кінцівок. Декапітацію здійснювали через 0, 0,5, 6, 12 і 24 год після травми. У кожній часовій групі було по 10 тварин. Фрагменти наднирників фіксували 10%-вим нейтральним формаліном. Після промивання шматочків водою з них на заморожувальному мікромомі отримували зрізи завтовшки 10 мкм. Для вивчення нейтральних жирів і фосфоліпідів препарати забарвлювали відповідно суданом III і суданом чорним. Автори [7] отримали стабільний і високопоказовий результат у кожному часовому інтервалі. Цей метод слід задіяти в нашому дослідженні на судово-гістологічному матеріалі при судово-медичних аутопсіях трупів осіб, що померли внаслідок ЧМТ.

Наше судово-гістологічне дослідження зазначеним методом показало, що його можна розповсюджувати на мікропрепарати, зроблені з вилучених тканин трупів. Давність епі- і субдуральних гематом була встановлена морфологічно та за даними медичної документації. Вона відповідала наступним часовим інтервалам після травми: 6, 12, 24 год; 2, 4, 6, 10, 15, 25 діб. Також заплановано проведення судово-гістологічного дослідження шматочків внутрішніх органів трупів осіб, що померли внаслідок епі- та субдуральних

гематом, з метою виявлення посттравматичних і патологічних змін (забарвлення гемоксилін-еозіном).

Таким чином, було вирішено провести комплексне дослідження з використанням доступних сучасних цифрових технологій та клінічних досліджень із зіставленням отриманих даних з неврологічною симптоматикою ураження головного мозку у травмованих осіб, зокрема і в динаміці, з метою встановлення об'єктивних критеріїв, що дозволять вирішувати об'єктивно і з високою точністю питання щодо встановлення давності виникнення суб- і епідуральних крововиливів.

Список літератури

1. Герасименко О.І., Семенов А.В., Семисалов С.Я. Диференційоване визначення ступеня тяжкості черепно-мозкової травми при переломах кісток основи черепа // Український судово-медичний вісник. 2003. № 1. С. 3–5.
2. Шевага В.М., Задорожна Б.В., Паєнок А.В. та ін. До питання експертної оцінки тяжкості черепно-мозкової травми у гострому та віддаленому періодах // Український судово-медичний вісник. 2008. № 1 (21). С. 6–9.
3. Дадабаев В.К. Применение метода рентгеновской компьютерной томографии для прогнозирования и установления тяжести вреда здоровью при черепно-мозговой травме : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.24 «Судебная медицина». М., 2007. 23 с.
4. Леонт'єв П.О. Можливості судово-медичної діагностики давності суб- та епідуральних крововиливів у живих осіб // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015. Т. 15, Вип. 4 (52). С. 234–240.
5. Гуріна О.О. Особливості судово-медичної оцінки внутрішньочерепних та черепно-лицьових ушкоджень у потерпілих молодшого та дошкільного віку // Український судово-медичний вісник. 2000. № 1 (9). С. 4–6.
6. Гуріна О.О. Особливості порівняльного аналізу та судово-медичної оцінки нелетальних черепно-мозкових ушкоджень у потерпілих дитячого віку // Український судово-медичний вісник. 2003. № 1. С. 5–8.
7. Пашинян Г.А., Маршани З.М. Топография и содержание липидов и фосфолипидов в надпочечниках в динамике посттравматического периода // Экспертные критерии механизма повреждения и диагностика давности их причинения : респ. сб. науч. тр. / под ред. В.Н. Крюкова. М.: 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, 1984. С. 79–82.

П.А. Леонт'єв

ОБЩИЕ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ ОСНОВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДАВНОСТИ ЭПИ- И СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ

Проанализирован ряд работ, касающихся установления давности суб- и эпидуральных кровоизлияний, выполненных различными методами и разными исследователями. Показано, что именно объективное установление давности и повторности черепно-мозговой травмы часто имеет существенное значение для расследования преступлений против здоровья и жизни человека, что и определяет важность дальнейшего детального изучения данной проблемы судебной медициной.

Ключевые слова: эпидуральные и субдуральные гематомы, комплекс методов, давность кровоизлияний, диагностика.

P.O. Leontiev

GENERAL FORENSIC-MEDICAL BASIS FOR DETERMINING THE PRESCRIPTION OF EPI- AND SUBDURAL HEMATOMAS

A series of studies have been carried out to establish the prescription of sub- and epidural hemorrhages performed by different methods and different researchers. It is shown, that it is precisely the objective setting of prescription and repetition of craniocerebral trauma often of crucial importance for the investigation of crimes against human health and life, that also determines the importance of further study of problems of forensic medicine.

Keywords: epidural and subdural hematomas, set of methods, prescription of hemorrhages, diagnostics.

Поступила 16.05.17

Вимоги до оформлення статей

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті – не менше 5 і до 10 сторінок тексту, оглядової – до 15, 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. Ім'я файла (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора. Весь матеріал статті повинен міститися в одному файлі.

5. Текст статті повинен бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вмщати 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, у якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додається офіційний направлення від керівника установи (або іншої уповноваженої особи).

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

УДК

Автори (І.П.-б. Прізвище)

Університет (інститут, академія)

Назва статті

Вступ (заголовком не виділяється)

Матеріал і методи досліджень

Результати досліджень

Обговорення результатів досліджень

Висновки

Перспективність дослідження

Список літератури – не менше 7 (у порядку згадування в тексті; якщо авторів більш 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.

Резюме із назвою й прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською.

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), заголовок і номер (якщо їх не менш двох). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка-Об'єкт-Equation 2.0), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші растрові зображення представляти в оригіналі й/або окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з дозволом не менш 300 dpi.

11. Текст статті й всі стосовні до статті матеріали повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Додатково авторам необхідно повідомити про себе такі відомості: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail (друкуються на окремому аркуші і вносяться у файл).

Всі статті, представлені в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коректувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи. При необхідності стаття може бути повернута авторам для доробки або відповідей на питання, що виникли.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інші друковані видання.

Тел. (057) 707-73-00

e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net