



# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 1 (70), 2016

## 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. (057) 707-73-00  
e-mail: [ekm.kharkiv@mail.ru](mailto:ekm.kharkiv@mail.ru)

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 № 3 від 18.02.16)

Підписано до друку 19.02.16  
Ум. друк. арк. 10,6  
Обл.-вид. арк. 11,8  
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.  
Тираж 500 пр. Зам. № 16-33144

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), Дженс 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. Корж (Харків),  
І.Ф. Костюк (Харків), В.В. Лазоришинець (Київ),  
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),  
С.Ю. Масловський (Харків), В.В. Мінухін (Харків),  
М.І. Пилипенко (Харків), Г.П. Рuzін (Харків),  
А.М. Сердюк (Київ) Даниела 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

**Александрова А.В.** Наночастиці срібра в фармакотерапії

**Бондарев О.В., Мінухін В.В., Кузьменко А.М.** Етіологія гнійно-запальних захворювань сечостатевої системи у жінок

**Ермоленко Т.І., Гордійчук Д.А., Карнаух Е.В., Онашко Ю.Н., Киричек Л.Т.** Механізм нефропротекторного дії натрієвої солі полі-2,5-дигідроксифенілен-4-тіосульфатної кислоти

**Іващук О.І., Постевка І.Д., Бодяка В.Ю.** Особливості динаміки теплового потоку молочної залози, ураженої злоякісним новоутворенням, в експерименті

**Ищенко И.О., Тыныныка Л.Н., Ковалев Г.А., Ефимова И.А., Сандомирский Б.П.** Влияние криоконсервированной сыворотки cord blood на биохимические маркеры деструкции тканей

**Казмирчук В.В., Коровая И.В., Гушилик Б.И., Долгая И.Н., Іваннік В.Ю.** Открытие *Helicobacter pylori* – революционный этап развития гастроэнтерологии

**Коваленко Н.І., Ткаченко В.Л., Замазій Т.М., Трунова І.О.** Потенціююча дія ефірної олії чайного дерева на антибіотики по відношенню до збудників респіраторних інфекцій в досліді in vitro

**Лалыменко О.С., Кудря М.Я., Никишина Л.Е., Завгородний И.В., Шаламай А.С.** Особенности токсикокинетики антидиабетического средства, производного янтарной кислоты, при однократном внутривентрикулярном введении крысам

**Максимова І.Г.** Вплив сумішей імідазолінів на електричні параметри мембран клітин крові щурів

**Маракушин Д.І.** Вплив оксигідратованих нонілфенолів на активність дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів щурів

**Мороз В.А., Гринцов Е.Ф.** Клинико-фармацевтический анализ особенностей использования пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL  
MEDICINE

**Aleksandrova A.V.** Silver nanoparticles in the pharmacotherapy

**Bondarev O.V., Minuhin V.V., Kuzmenko A.N.** Etiology of pyo-inflammatory diseases of urogenital organs in women

**Iermolenko T.I., Gordiychuk D.O., Karnaukh E.V., Onashko Yu.M., Kirichek L.T.** Mechanism of nephroprotection of sodium poly-2,5-dihydroxyphenilen-4-thiosulfate acid

**Ivashchuk O.I., Postevka I.D., Bodyaka V.Yu.** Peculiarities of dynamic of the heat flow of the mammary gland affected by malignant neoplasms in experiment

**Ischenko I.O., Tynynyka L.N., Kovaliev G.A., Yefimova I.A., Sandomirsky B.P.** Effect of cryo-preserved cord blood serum on biochemical markers of destruction of tissues

**Kazmirchuk V.V., Korovaeva I.V., Gushilik B.I., Dolgaya I.N., Ivannik V.Yu.** Discovery of *Helicobacter pylori* is revolutionary stage of gastroenterology

**Kovalenko N.I., Tkachenko V.L., Zamazii T.M., Trunova I.O.** Potentiating effect of the tea tree essential oil on antibiotics towards causative agents of respiratory infections in experiments in vitro

**Lalimenko O.S., Kudria M.Ya., Nikishina L.Ye., Zavgorodnii I.V., Shalamay A.S.** Peculiarities of toxicokinetics antidiabetic drug of succinic acid derivative with a single intragastric administration in rats

**Maksimova I.G.** Influence of imidazoline mixtures on electrical parameters of membranes of rats' blood cells

**Marakushin D.I.** Influence of oxyethylized nonylphenols on the activity of respiratory chain mitochondrion of rats hepatocytes

**Moroz V.A., Grintsov E.F.** Clinical and pharmaceutical analysis features of oral hypoglycemic medications usage at patients with diabetes mellitus type 2

**Потапов С.Н., Горголь Н.И., Борзенкова И.В., Уржумов В.Д.** Наблюдение интраабдоминального десмоида

59

**Срібна В.О., Грушка Н.Г., Шепель О.А., Вознесенська Т.Ю., Блашків Т.В.** Зміни параметрів мейотичного дозрівання ооцитів і життєздатності клітин їх фолікулярного оточення за умов експериментального імунного ушкодження

63

**Шевченко А.Н., Бибиченко В.А.** Особенности костно-мозгового кроветворения при вторично хроническом воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида

68

**Шиян Д.Н.** Многокурсовая визуализация воксельной модели мозжечка и его ядер

76

### ТЕРАПІЯ

**Кадикова О.І.** Показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp)

80

**Мисниченко О.В.** Рівні ангіопоетину-2 і васкулоендотеліального фактора росту в крові у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням в динаміці 12-тижневої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії

84

### ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

**Коваленко Н.І., Чернікова Л.І.** Сучасний стан розробки вакцин проти ВІЛ-інфекції

89

### ПЕДІАТРІЯ

**Гончар М.О., Кондратова І.Ю., Бойченко А.Д., Тесленко Т.О.** Застосування амплітудно-інтегрованої енцефалографії для виявлення субклінічних судом у новонароджених

95

**Чернуский В.Г., Говаленкова О.Л., Летьго А.В., Евдокимова Т.В.** Лекарственная аллергия у детей и ее диагностика

98

### ДЕРМАТОЛОГІЯ

**Олейник И.А., Гаврилюк А.А.** Динамика содержания стабильного метаболита оксида азота и некоторых показателей свертывающей системы крови у больных тяжелыми формами псориаза в процессе комплексной терапии

104

### НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

**Билоус В.С.** Особенности социального функционирования и социально-психологической адаптации пациентов с параноидной шизофренией и острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза

110

**Potapov S.N., Gorgol N.I., Borzenkova I.V., Urzhumov V.D.** Observation of intra-abdominal desmoid

**Sribna V.O., Grushka N.G., Shepel O.A., Voznesenska T.Yu., Blashkiv T.V.** Oocyte meiotic maturation and viability of follicular cells surrounding the oocyte in conditions of experimental immune failure

**Shevchenko A.N., Bibichenko V.A.** Features of the bone marrow hematopoiesis in the time of secondary chronic inflammation during treatment with glyucosaminilmuramildipeptid

**Shiyan D.N.** Multi-angle visualization of the voxel model of cerebellum and its nuclei

### THERAPY

**Kadykova O.I.** Carbohydrate metabolism indices in patients with ischemic heart disease and obesity depending on genotype polymorphism of endothelial gene nitric oxide synthase (Glu298Asp)

80

**Mysnychenko O.V.** Levels of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor in the blood of patients with essential hypertension and abdominal obesity after 12 weeks of combined anti-hypertensive and lipid-lowering treatment

84

### INFECTIOUS DISEASES

**Kovalenko N.I., Chernikova L.I.** Current status of development of vaccines against HIV-infection

89

### PEDIATRICS

**Gonchar M.O., Kondratova I.Yu., Boychenko A.D., Teslenko T.O.** Application of amplitude integrated encephalography for detection of subclinical seizures in newborns

95

**Chernusky V.G., Govalenkova O.L., Letygo A.V., Evdokimova T.V.** Drug allergy and its diagnosis at children

98

### DERMATOLOGY

**Oliinyk I.O., Gavrylyuk O.A.** Dynamics of nitric oxide stable metabolite and some indicators of blood coagulation system in patients with severe forms of psoriasis in the complex therapy

104

### NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

**Bilous V.S.** Special characteristics of social functioning and psychosocial adjustment of patients with paranoid schizophrenia and acute polymorphic psychotic disorder in the prodromal stage of psychosis

110

**Закаль К.Ю.** Соціально-психологічні детермінанти формування медикаментозного комплаєнса при параноїдній шизофренії з неперервним типом течення 115

**Никишкова І.Н., Кутиков А.Е., Волошин-Гапонов І.К.** Особливості функціональної активності головного мозку при хворобі Вільсона–Коновалова у пацієнтів з різними антропоморфологічними характеристиками 120

#### АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

**Алайя Ламіа.** Імунологічні аспекти генітального пролапсу у жінок в перименопаузі 127

**Сафонова І.Н.** Особливості антенатальних ехографічних моніторингових і перинатальних результатів при дородовому дистресі плода 131

#### ХІРУРГІЯ

**Бойко В.В., Кузнецов А.В., Лелица А.В., Лебедь П.Б.** Лікування посттравматических білом печінки 139

**Болокадзе Л.Ф.** Оцінка кардіоваскулярного ризику у хворих, яким показано симультанне оперативне втручання на органах черевної порожнини 142

#### ОНКОЛОГІЯ

**Олійник Ю.Ю.** Залежність виживаності хворих, які перенесли комбіновані оперативні втручання з приводу місцево-поширеного раку шлунка, від макроскопічної форми первинної пухлини 146

#### ТРАВМАТОЛОГІЯ

**Власенко Д.В., Литовченко В.О., Гарячий Є.В., Власенко В.Г.** Ефективність моноостеосинтезу поліфрактур стегнової кістки блокованими стержнями 152

**Лапшин Д.В., Березка М.І., Литовченко В.О., Спасивий І.І.** Порівняльна оцінка шкал щодо прогнозування результату лікування у постраждалих із політравмою 155

#### СТОМАТОЛОГІЯ

**Янішен І.В.** Аналіз взаємозв'язків факторів, які визначають якість ортопедичних стоматологічних конструкцій 162

#### ІСТОРІЯ ТЕРМІНА

**Ещенко В.Е.** Патологічна фізіологія (к історії названня предмета) 167

#### ЮВІЛЕЙ

Ігор Анатолійович Гарагатий 168

**Zakal' K. Yu.** Socio-psychological determinants of medicamental compliance formation in continuous course of paranoid schizophrenia 115

**Nikishkova I.N., Kutikov A. Ye., Voloshyn-Gaponov I.K.** Peculiarities of brain functional activity in Wilson's disease in patients with different anthropomorphological characteristics 120

#### OBSTETRIC AND GYNECOLOGY

**Alaya Lamia.** Immunological of genital prolapse at women in perimenopause 127

**Safonova I.N.** Antenatal ultrasound monitoring and perinatal results in antepartum fetal distress 131

#### SURGERY

**Bojko V.V., Kuznetsov A.V., Lelitsa A.V., Lebed P.B.** Treatment of the posttraumatic biloms of liver 139

**Bolokadze L.F.** Assessment of cardiovascular risk for patients which is appoint in simultane surgery on the abdominal cavity 142

#### ONCOLOGY

**Oliyunk Yu. Yu.** The dependence of the survival of patients who underwent combined surgery on locally advanced gastric cancer from the primary tumor macroscopic forms 146

#### TRAUMATOLOGY

**Vlasenko D.V., Litovchenko V.O., Garyachiy E.V., Vlasenko V.G.** Efficiency monoosteosynthesis polifracture femoral locked nail 152

**Lapshyn D.V., Berezka M.I., Lytovchenko V.O., Spesyvuy I.I.** Comparative evaluation of scales for treatment results prediction in polytrauma victims 155

#### STOMATOLOGY

**Janishen I.V.** Analysis of the relationship factors which determined the quality of orthopedic dental constructions 162

#### HISTORY OF TERM

**Eschenko V.E.** Physiopathology (to history of the name of object) 167

#### ANNIVERSARY

Igor Anatoliyovych Garagatyi 168

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 615:546.57-022.532

*А.В. Александрова**Харьковский национальный медицинский университет***НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА В ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Проанализированы и обобщены литературные данные, касающиеся истории применения частиц серебра, изучены их свойства, а также намечены перспективы применения наночастиц серебра в различных отраслях медицины. Описан механизм противомикробного действия частиц серебра. Приведены сведения об экспериментальных и клинических исследованиях серебра на основе наночастиц. Рассмотрены различные направления использования наносеребра и возможные негативные последствия его использования.

**Ключевые слова:** наносеребро, нанотехнология, фармакотерапия.

Полезные свойства частиц серебра известны еще с исторических времен. Первое упоминание о целительных свойствах этого металла приходится на V в. до н. э. В древнеиндийской литературе впервые было описано обеззараживание воды с помощью раскаленного серебра. В средние века врачеватели и алхимики широко применяли в своих снадобьях частицы серебра, в частности «адский камень» (азотнокислое серебро) [1].

В официальной современной европейской медицине первое упоминание об использовании целебных свойств серебра приходится на 1881 г., когда немецкий акушер-гинеколог Карл Креде использовал 1–2%-ный раствор азотнокислого серебра в виде глазных капель для профилактики развития бленнореи у новорожденных. В 1970-х гг. американский ученый Роберт О. Беккер установил, что ионы серебра способствуют росту костей и убивают более 650 различных патогенных микроорганизмов.

Сегодня одним из приоритетных направлений в медицине является наномедицина, в частности нанофармакология, позволяющая влиять на молекулярный уровень организации тканей организма и осуществлять контроль строения органов. В настоящее время лишь немногие продукты нанотехнологий используются в лечебных целях, и наиболее значимым среди них является наносеребро [2].

Наносеребро (также коллоидное серебро) представляет собой наночастицы размером до 100 нм. Типичные размеры наночастиц серебра – 25 нм. Частицы серебра – один из самых перспективных нанопродуктов современных технологий. Они проявляют свое действие в основном как катализатор, снижающий действие энзима. Того энзима, который используют грибки, вирусы и одноклеточные бактерии для собственного метаболизма. Однако бактерии быстро приобретают устойчивость к антибиотикам, и последующее применение этих антибиотиков становится бесперспективным и малоэффективным. При применении коллоидного серебра данных об устойчивости штаммов не выявлено. Недостатком антибиотиков является отсутствие воздействия на вирусы и ограниченная эффективность против некоторых форм бактерий и грибков. Коллоидное серебро является эффективным средством против более 600–700 различных болезнетворных патогенов, и применение даже очень малых доз коллоидного серебра приводит к их гибели. Результаты недавних исследований ученых Бостонского университета показали, что применение антибиотиков с добавлением серебра в сотни раз повышает антибактериальную эффективность препаратов против патогенных микроорганизмов, устойчивых к воздействию антибиотиков [3].

© А.В. Александрова, 2016

Основным механизмом действия, посредством которого наночастицы серебра проявляют свои антибактериальные свойства, является прикрепление и проникновение их в клеточную стенку бактерий. Наночастицы реализуют свое действие в двух основных направлениях: они прикрепляются к поверхности клеточной мембраны и препятствуют ее функционированию (нарушают проницаемость и дыхание мембраны); они способны проникать внутрь клетки бактерий и вызывать дальнейшее нарушение ее функционирования – возможно воздействие на ДНК (воздействие на серо- и фосфорсодержащие соединения). Эффект серебра является дозозависимым и более выражено проявляется по отношению к грамотрицательным организмам, чем к грамположительным [4].

Наночастицы серебра имеют удивительно необычные физические, химические и биологические свойства. Благодаря своей мощной противомикробной и противовирусной активности, тонкие покрытия из наночастиц серебра используются для защиты поверхностей некоторых имплантатов, а также нашли широкое применение для лечения ран, различных видов ожогов (термических, ультрафиолетовых и др.), хронических язв [5]. Серебряные наночастицы, а также ионы серебра Ag<sup>+</sup> могут быть полезны в замедленных процессах заживления ран у пациентов с сахарным диабетом с минимальными рубцами, так как заживление диабетических ран зависит от многих вторичных инфекций.

Недавно было обнаружено, что лекарство с добавлением малых доз серебра имеет большую эффективность против бактерий, вызывающих желудочно-кишечные заболевания и инфекции мочеиспускательного канала. Согласно многочисленным исследованиям, коллоидное серебро может лечить инфекции, вызванные стафилококками и имеющие резистентность к антибиотикам, кандиды, а также бороться с другими грибковыми заболеваниями нашего тела [6].

Однако антибактериальное действие ионов серебра специфично не по инфекции (например, как у β-лактамовых антибиотиков), а по клеточной структуре. Это связано с тем, что клетки человека не содержат пептидогликанов – основного структурного элемента клеточной стенки бактерий. Поэтому частицы наносеребра не имеют точки приложения своего действия на пептидогликаны, в том числе и человека [7, 8].

Бельгийским ученым на основе наночастиц серебра удалось создать «серебряную пулю» путем добавления наночастиц серебра к полезным бактериям (например, к бактериям йогурта), что открывает возможность этим бактериям бороться, а также разрушать вирусы. Обнаружено также, что так называемые «серебряные пули» препятствуют дальнейшему распространению инфекции вирусом в организме.

Изучение антиоксидантных свойств нанокompозита высокодисперсного кремнезема и наночастиц серебра в условиях оксидативного стресса *in vitro* показало, что наночастицы серебра обладают также антиоксидантными свойствами [9].

Как свидетельствуют данные последних лет, серебро также имеет мощные иммуномодуляторные свойства, сравнимые по эффективности с гормонами стероидной структуры. Иммуномодуляторный эффект является дозозависимым – ионы серебра могут как стимулировать, так и угнетать фагоцитоз. Под влиянием частиц серебра повышается количество IgG, A, M, а также возрастает процентное содержание абсолютного количества Т-лимфоцитов [10–12].

Согласно данным литературы, чувствительность разных патогенных и непатогенных бактерий к частицам Ag неодинакова. Показано, что патогенная микрофлора имеет большую чувствительность к ионам серебра, чем непатогенная. Исходя из этого, учеными разработан способ фармакотерапии дисбактериоза различного генеза раствором серебра (в концентрации 500 мкг/л) методом полостного электрофореза с достижением выраженного лечебного эффекта [13].

В исследовании немецких ученых продемонстрирована выраженная антибактериальная активность наночастиц серебра относительно микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам (*S. epidermidis*, метицилинстойкий *S. epidermidis* и метицилинстойкий *S. aureus*) при добавлении в костный цемент [14]. Комплекс наносеребра с имидазол циклофосфаном имеет такую же противомикробную активность, как и 0,5%-ный раствор серебра нитрата в отношении *S. aureus*, а также *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. niger* и *S. cerevisiae* [15].

В литературе имеются данные, что серебряные наночастицы, наряду с их антимикробной активностью, оказывают токсическое воздействие на здоровье человека и окружающую среду.

Избыток наночастиц или ионов серебра негативно влияет на организм – изменяет цвет кожи и оболочки глаза. Кроме того, растворимые соединения серебра могут привести к токсическому воздействию на печень и почки, дыхательную систему и пищеварительный тракт, а также на изменения в клетках крови. Негативно влияют наночастицы на мужскую репродуктивную систему: они способны проникать через гематотестикулярный барьер, накапливаться там и негативно влиять на сперматозо-

иды. Серебро может также накапливаться в нервной ткани центральной нервной системы, вызывая тяжелые нервные расстройства [16].

Таким образом, наносеребро находит все более широкое применение в медицинской практике для терапии широкого спектра заболеваний различных органов и систем. Однако данные, свидетельствующие об отрицательном воздействии наночастиц на организм, остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения.

### Литература

1. Серебро в медицине / М.Е. Благитко, А.В. Бурмистов, А.П. Колесников и др. // Новосибирск: Наука-Центр, 2004. – 254 с.
2. *Михиенкова А.И.* Наночастицы серебра: характеристика и стабильность антимикробного действия коллоидных растворов / А.И. Михиенкова, Ю.П. Муха // Довкілля та здоров'я. – 2011. – № 1. – С. 55–59.
3. Synthesis and antibacterial properties of silver nanoparticles / C. Baker, A. Pradhan, L. Pakstis, et al. // J. Nanosci Nanotechnol. – 2005. – Vol. 5, No. 2. – P. 244–249.
4. Use of nanosilver in consumer products / K.W. Lem, A. Choundhury, A.A. Hakhani, et al. // J. Recent Pat Nanotechnol. – 2012. – Vol. 6, No. 1. – P. 60–72.
5. *Alexander J.W.* History of the medical use of silver / J.W. Alexander // Surg. Infect. – 2009. – Vol. 10, No. 3. – P. 289–292.
6. The progress of silver nanoparticles in the antibacterial mechanism, clinical application and cytotoxicity // C. You, C. Han, X. Wang, et al. // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. 39, No. 9. – P. 9193–9201.
7. *Braydich-Stolle L.* Cytotoxicity of nanoparticles of silver in mammalian cells / L. Braydich-Stolle, S. Hussain, J. Schlager // Toxicological Sciences, 2005. – 380 p.
8. *Soni I.* Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria / I. Soni, B. Salopek-Bondi // J. Colloid Interface Sci. – 2004. – № 27. – P. 70–82.
9. *Савченко Д.С.* Изучение антиоксидантных свойств нанокомпозита высокодисперсного кремнезема с наночастицами серебра / Д.С. Савченко // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 4 (73). – С. 124–128.
10. *Stratchounski L.S.* Antibiotic resistance in Russia / L.S. Stratchounski, O.U. Stetsiouk // Antibiotics Chemother. – 1997. – Vol. 1, No. 4. – P. 8–9.
11. *Williams J.D.* Antibiotic resistance / J.D. Williams // Antibiotics Chemother. – 1998. – Vol. 2, No. 4. – P. 15–16.
12. *Woraz K.* Antimicrobial property of silver / K. Woraz // Toxicol. – 2001. – No. 12. – P. 89–93.
13. *Чекман И.С.* Нанофармакология: экспериментально-клинический аспект / И.С. Чекман // Врач. дело. – 2008. – № 3–4. – С. 104–109.
14. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement / V. Alt, T. Bechert, P. Steinrücke et al. // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25, No. 18. – P. 4383–4391.
15. Silver(I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun terephthalic nanofibers: formation of nanosilver particles and antimicrobial activity / A. Melaiye, Z. Sun, K. Hindi, et al. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, No. 7. – P. 2285–2291
16. *Чекман И.С.* Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів / И.С. Чекман, А.О. Прискока // Український мед. часопис. – 2010. – № 1 (75). – С. 14–18.

### *А.В. Александрова*

#### НАНОЧАСТКИ СРІБЛА У ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Проаналізовані і узагальнені літературні дані про історію застосування частинок срібла, вивчені їх властивості, а також намічені перспективи застосування наночастинок срібла в різних галузях

медицини. Описано механізм протимікробної дії частинок срібла. Наведено відомості про експериментальні та клінічні дослідження срібла на основі наночасток. Розглянуто різні напрями використання наносрібла і можливі негативні наслідки його використання.

**Ключові слова:** срібло, наночастинки, фармакотерапія.

*A.V. Aleksandrova*

**SILVER NANOPARTICLES IN THE PHARMACOTHERAPY**

The article analyzes and summarizes the published data on the history of the use of silver particles of their known properties, as well as the prospects for the use of silver nanoparticles in different branches of medicine. The mechanism of action by which an antimicrobial effect is manifested silver particles. Data on the experimental and clinical studies based on silver nanoparticles. We also consider the various uses of nanosilver and possible negative consequences of its use.

**Key words:** silver, nanoparticles, pharmacotherapy.

*Поступила 01.12.15*



УДК 618.1/2-002.3-02

**О.В. Бондарев, В.В. Мінухін, А.М. Кузьменко**

*Харківський національний медичний університет*

## ЕТИОЛОГІЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОСТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ЖІНОК

Проаналізовано етіологію гнійно-запальних захворювань сечостатевиx органів, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, у жінок, що знаходились на обстеженні в одній із районних поліклінік м. Харкова. Всього було виділено 345 штамів аерофільних умовно-патогенних мікроорганізмів. Грамнегативна мікрофлора як збудник гнійно-запальних захворювань складала 23,5 %, грампозитивна – 62,3 %. Серед грамнегативних бактерій найчастіше виділялися штами *E. coli*, серед грампозитивних – *S. epidermidis* та *E. faecalis*.

**Ключові слова:** сечостатеві органи жінок, умовно-патогенні мікроорганізми.

Відомо, що піхва колонізована бактеріями, котрі відіграють важливу роль у підтримуванні гомеостазу в статевих органах жінки [1]. Дисбаланс у співвідношенні бактерій може призвести до виникнення опортуністичних інфекцій та репродуктивних ускладнень. Рядом дослідників було доведено, що мікрофлора піхви може бути різноманітною в залежності від стану здоров'я, часу менструального циклу або менопаузи. Відомо також про існування різниці у піхвовій мікрофлорі між жінками різних національностей [2]. Крім того, видовий склад піхвової мікрофлори може обумовлювати дисбактеріоз і передачу інфекцій статевим шляхом [3]. Значені проблеми етіології гнійних ускладнень сечостатевиx органів у жінок можуть також коливатися в залежності від регіону спостереження [1–3].

Розуміння різновидів піхвової мікрофлори в залежності від стану здоров'я має велике значення для виявлення факторів ризику захворюваності та адекватного лікування гнійних ускладнень у жінок [4].

Мета дослідження полягала у вивченні етіології гнійно-запальних ускладнень сечостатевиx органів жінок, що знаходились на обстеженні в одній із районних поліклінік м. Харкова.

**Матеріал і методи.** Матеріал для бактеріологічного дослідження брали стерильним тампоном з піхви, цервікального каналу або шийки матки, які засівали на цукровий буль-

йон, кров'яний агар, середовища Ендо, Плоскірева, Сабуро, Чистовича або м'ясопептонний агар. З колоній, що виростили, отримували чисті культури, ідентифікували їх за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями загальноприйнятими методами, що дозволяло віднести мікроорганізми до певного виду [5–7].

**Результати та їх обговорення.** Від хворих жінок різного віку, які звернулись до районної поліклініки м. Харкова з метою обстеження стану здоров'я, було виділено 345 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів, у тому числі 296 аерофільних (85,8 % від загального числа виділених культур).

Переважну більшість ізольованих аерофільних мікроорганізмів складають грампозитивні бактерії – 215 шт. (62,3 %). Найчастіше з них виділялися *Staphylococcus epidermidis* – 53 (15,4 %), *Corynebacterium spp.* – 36 (10,4 %), *Enterococcus faecalis* – (10,1 %). Інші представники грампозитивної мікрофлори зустрічалися рідше (табл. 1).

Грамнегативних бактерій було виділено 81 (23,5 %). Серед цих бактерій найчастіше виділялася *E. coli* (15,7 %). Інші збудники висівалися при гнійних ускладненнях у меншій кількості (табл. 2).

Патогенних грибів роду *Candida* було виділено 49 (14,2 %). Серед них переважали штами *Candida albicanss* – 41 (11,9 %), *Candida spp.* та *Candida Krusel* – по 4 (1,2 %).

© О.В. Бондарев, В.В. Мінухін, А.М. Кузьменко, 2016

Таблиця 1. Грампозитивна бактеріальна мікрофлора, яка спричинила гнійно-септичні ускладнення

Мікроорганізм	Кількість штамів	
	абс. ч.	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	53	15,4
<i>Corynebacterium spp.</i>	36	10,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	35	10,1
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	27	7,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	25	7,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	6,9
<i>Streptococcus spp.</i>	9	2,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4	1,2
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	4	1,2
<i>Enterococcus</i>	1	0,3
Усього	215	63

Таблиця 2. Грамнегативна бактеріальна мікрофлора

Видова належність бактерій	Кількість штамів	
	абс. ч.	%
<i>Esherichia coli</i>	54	15,7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	12	3,5
<i>Klebsiella pneumonia</i>	9	2,6
<i>Proteus mirabilis</i>	4	1,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,3
<i>Neisseria spp.</i>	1	0,3
Усього	81	23,6

Серед інших бактерій з каналу шийки матки та піхви було виділені *Leptotrichia spp.*, *Corynebacterium spp.* та інші мікроорганізми.

### Література

1. Дерябин Д.Г. Спектр микрофлоры, изолируемой из различных отделов репродуктивного тракта женщин / Д.Г. Дерябин, А.А. Минаков, С.Д. Борисов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2001. – № 4. – С. 84–86.
2. Конь К.В. Вивчення ролі асоціацій мікроорганізмів у розвитку запальних захворювань внутрішніх жіночих статевих органів та їхньої чутливості до антибіотиків / К.В. Конь, А.Я. Циганенко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 2. – С. 40–44.
3. Назарова Е.К. Микробиоценоз влагалища и его нарушения: Этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика: Лекция / Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 2. – С. 25–32.
4. Green K.A. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract / K.A. Green, S.M. Zarek, W.H. Catherino // Fertil Steril. – 2015, Dec. – Vol. 104 (6). – P. 1351–1347. – doi:10.1016 / J. fertnstert. 2015.10.010.Epub 2015 Oct 24
5. Методические рекомендации по микробиологической диагностике и профилактике стафилококковой инфекции / Сост.: В.А. Знаменский, Н.В. Дегтяр, С.Н. Кузминский и др. – К., 1979. – 11 с.
6. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями. Утверждены МЗ СССР от 17.04.1984 № 04-723/3-84. – Москва. – 23 с.
7. Методические указания по лабораторной диагностике кандидозов / Сост.: А.В. Кириченко, О.Р. Щит, Т.А. Тищенко и др. – Харьков, 1976. – 5с.

Отримані нами результати в цілому співпадають з результатами, які отримані іншими дослідниками [8]. Було доведено, що у жінок із запальними захворюваннями репродуктивних органів найчастіше виділялися мікроорганізми, котрі були ідентифіковані як стафілококи (54 %). Переважна більшість цих бактерій були коагулазонегативними.

Серед грамнегативних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* переважали штами *E. coli* – 75 %.

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

### Висновки

1. Із клінічного матеріалу виділено та ідентифіковано 345 штамів, які спричинили гнійно-запальні ускладнення сечостатевої системи у жінок. Найчастіше причиною таких ускладнень були грамнегативні та грампозитивні аерофільні бактерії (85,8 %), тоді як патогенні гриби *Candida albicans* викликали захворювання у 14,2 % випадків.

2. Аналіз виділеного мікробного пейзажу свідчить, що у пацієнтів з гінекологічними захворюваннями в якості інфекційного агента переважають бактерії *E. coli*, *S. epidermidis* та патогенні гриби *Candida albicans*.

8. Состав микрофлоры и чувствительность к антибиотикам бактерий урогенитального тракта женщин / Т.В. Скляр, А.В. Крысенко, Е.А. Сирокваша, А.И. Винников // Мікробіол. журнал. – 2007. – Т. 69, № 3 – С. 50 – 57.

**О.В. Бондарев, В.В. Минухин, А.Н. Кузьменко**

**ЭТИОЛОГИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН**

Проанализирована этиология гнойно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами, у женщин, находившихся на обследовании в одной из районных поликлиник г. Харькова. Всего было выделено 345 штаммов аэрофильных условно-патогенных микроорганизмов. Грамотрицательная микрофлора как возбудитель гнойно-воспалительных заболеваний составляет 23,5 %, грамположительная – 62,3 %. Среди грамотрицательных бактерий чаще выделялись штаммы *E. coli*, среди грамположительных – *S. epidermidis* и *E. faecalis*.

**Ключевые слова:** мочеполовые органы женщины, условно-патогенные микроорганизмы.

**O.V. Bondarev, V.V. Minuhin, A.N. Kuzmenko**

**ETIOLOGY OF PYO-INFLAMMATORY DISEASES OF UROGENITAL ORGANS IN WOMEN**

There has been carried out the analysis of an etiology of the pyo-inflammatory diseases stipulated by opportunistic microorganisms of urogenital organs in women who were on examination in district polyclinic of Kharkov. In total 345 strains of aerophilic opportunistic microorganisms have been defined. Gram-negative microflora, as the causative agent of pyo-inflammatory diseases, is 23.5%, Gram-positive microflora is 62.3%. Among Gram-negative bacteria strains of *E. coli* were marked out, among Gram-positive – *S. epidermidis* and *E. faecalis* were more often defined.

**Key words:** urogenital organs of women, opportunistic microorganisms.

Поступила 11.02.16

УДК 615.254:615.272

*Т.И. Ермоленко, Д.А. Гордийчук, Е.В. Карнаух, Ю.Н. Онашко, Л.Т. Киричек*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## МЕХАНИЗМ НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НАТРИЕВОЙ СОЛИ ПОЛИ-2,5-ДИГИДРОКСИФЕНИЛЕН-4-ТИОСУЛЬФОКИСЛОТЫ

Представленные результаты свидетельствуют о восстановлении изученным препаратом нарушенной гентамицином выделительной функции почек у крыс, что связано с эпителиозащитным механизмом действия нового нефропротектора на функционально-структурные элементы почек (сравнительно с гентамицином).

**Ключевые слова:** фармакологическая нефропротекция, острая почечная недостаточность, моделирование, механизм действия нефропротектора.

Согласно данным литературы, эффективным нефропротекторным средством должен быть препарат с политропными эффектами, среди которых антигипоксический и антиоксидантный отражают его патогенетические свойства относительно механизма развития острой почечной недостаточности [1–3]. При этом важную роль играет и способность лекарственных препаратов оказывать непосредственное влияние на состояние почечного эпителия, участвующего в процессе канальцевой реабсорбции [4]. Анализ современных фармакологических возможностей [5–6] указывает на наиболее рациональное сочетание указанных свойств у натриевой соли поли-2,5-дигидроксифенилен-4-тиосульфокислоты (ПДТ-Na), который и был принят нами для изучения в качестве ренопротектора.

Целью работы явилось экспериментальное изучение нефропротекторных свойств ПДТ-Na на модели гентамициновой недостаточности почек.

**Материал и методы.** Опыты выполнены на 24 белых половозрелых беспородных крысах обоего пола массой 150–170 г с учетом требований международной и отечественной биоэтики (Страсбург, 1986; Киев, 2001), а также с соблюдением условий содержания животных с почечной патологией (стандартный питьевой и пищевой режим). Экспериментальные животные были разделены на четыре группы по шесть в каждой: 1-я – интактный контроль, 2-я – патология, 3-я – патология + ПДТ-Na, 4-я – патология+препарат сравнения.

ПДТ-Na («Олифен», Россия) – известный антигипоксикант, вводился внутрижелудочно один раз в сутки ежедневно в течение 14 дней в дозе 90 мг/кг, пересчитанной для крыс на основе рекомендуемой терапевтической дозы и видовой чувствительности к лекарствам [7]. Хофитол («Фитофарма», Франция) – препарат сравнения, растительный диуретик с гипоазотемическим действием, применяли в аналогичных условиях в дозе 1,36 мл/кг.

Модель гентамициновой нефропатии, приводящая к нарушению выделительной функции почек за счет угнетения клеточного метаболизма эпителия канальцев на основе избирательного накопления в них антибиотика, создавалась путем внутримышечного введения крысам 4%-ного раствора гентамицина сульфата (Галичфарм, Украина) в дозе 80 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней [4].

Для количественной оценки состояния выделительной функции почек определяли спонтанный суточный диурез, содержание в моче и в крови эндогенного креатинина (кинетический метод Яффе), мочевины (кинетический метод Urease-GLDH), общего белка в сыворотке крови (колориметрический биуретовый метод по реакции с сульфосалициловой кислотой) [8]. Полученные данные использовали для определения расчетным путем спонтанного минутного диуреза ( $V_{мин}$ ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевой реабсорбции (RF), концентрационного коэффициента мочевины ( $K_{конс.ур}$ ), клиренса мочевины ( $Cl_{ур}$ ).

© Т.И. Ермоленко, Д.А. Гордийчук, Е.В. Карнаух и др., 2016

Цифровой материал обработали методом вариационной статистики по тесту t Стьюдента с поправкой Бонферони [9].

**Результаты и их обсуждение.** Двухнедельное введение гентамицина вызывает у крыс протеиновую нефропатию, о чем свидетельствует увеличение по сравнению с содержанием у интактных животных уровня белка в моче в 2,2 раза, креатинина в сыворотке крови на 40 % и мочевины в крови в 6 раз. Из данных, представленных в таблице, видно, что развитие гентамициновой нефропатии сопровождается также снижением суточного диуреза на 34 %, СКФ на 72 % и канальцевой реабсорбции на 2 % ( $p < 0,05$ ). Появление протеинурии связано с нарушением концентрационной функции почек, процессов фильтрации и секреции из-за накопления гентамицина в эпителии коркового слоя почек, его связи с фосфоинозидами клеточных мембран в клубочках и проксимальных отделах канальцев почек, а также в связи с

угнетением активности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов митохондрий.

Одновременное с гентамицином введение ПДТ-На на фоне экспериментальной нефропатии способствует увеличению диуреза в 1,6 раза сравнительно с группой патологии и даже превышает на 3 % уровень интактного контроля. При этом сравнительно с патологией снижается протеинурия, статистически достоверно повышается СКФ в 3,2 раза, не достигая на 12 % контрольного показателя, улучшается выведение продуктов азотистого обмена: количество креатинина и мочевины в моче увеличивается соответственно в 1,4 и 1,8 раза против данных патологии, превышая в 1,2 и 1,3 раза интактный фон. Отмеченные эффекты свидетельствуют о защитной активности ПДТ-На по отношению к выделительной функции почек, а ее восстановление на фоне гентамициновой недостаточности свидетельствует об эпителиозащитном нефро-

*Влияние поли-2,5-дигидроксибензидин-4-тиосульфокислоты на фильтрационно-выделительную функцию почек при гентамициновой нефропатии*

Показатель	Группы			
	1-я (интактный контроль)	2-я (патология)	3-я (патология+ ПДТ-На)	4-я (патология+хофитол)
Суточный диурез, мл	6,15±0,05	4,02±0,03* <sup>1</sup>	6,34±0,04* <sup>1*2*3</sup>	8,06±0,05* <sup>1*2</sup>
Минутный диурез, мл/мин	0,0043±0,00005	0,0028±0,00002* <sup>1</sup>	0,0044±0,00003* <sup>1*2*3</sup>	0,0056±0,00004* <sup>1*2</sup>
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	69,57±4,56	97,58±4,54* <sup>1</sup>	71,93±5,1* <sup>2</sup>	79,42±4,54* <sup>2</sup>
Креатинин мочи, мкмоль/л	6903±394,0	4182±531,5* <sup>1</sup>	5907±831,6	4713±538,5* <sup>1</sup>
СКФ, мл/мин	0,43±0,035	0,12±0,022* <sup>1</sup>	0,38±0,012* <sup>1</sup>	0,33±0,020* <sup>1*2</sup>
Канальцевая реабсорбция, %	98,98±0,085	97,34±0,242* <sup>1</sup>	98,65±0,219* <sup>2</sup>	98,25±0,156* <sup>1*2</sup>
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	4,83±0,29	29,56±1,55* <sup>1</sup>	8,99±0,64* <sup>1*2*3</sup>	17,94±1,56* <sup>1*2</sup>
Мочевина мочи, ммоль/л	24,76±1,82	11,10±1,24* <sup>1</sup>	19,62±1,13* <sup>2*3</sup>	13,00±0,58* <sup>1</sup>
Концентрационный коэффициент мочевины, Ед.	5,32±0,64	0,38±0,06* <sup>1</sup>	2,27±0,29* <sup>1*2*3</sup>	0,77±0,02* <sup>1*2</sup>
Клиренс мочевины, ммоль/мин	0,345±0,043	0,020±0,002* <sup>1</sup>	0,151±0,02* <sup>1*2*3</sup>	0,057±0,009* <sup>1*2</sup>
Общий белок сыворотки крови, г/л	67,20±0,49	59,43±2,13* <sup>1</sup>	66,47±0,99* <sup>2</sup>	60,87±2,09* <sup>1</sup>
Общий белок мочи, г/л	0,16±0,03	0,35±0,06* <sup>1</sup>	0,18±0,07	0,24±0,09

*Примечание.*  $p < 0,05$ ; \*<sup>1</sup> сравнительно с интактным контролем; \*<sup>2</sup> сравнительно с патологией; \*<sup>3</sup> сравнительно с препаратом сравнения.

метаболическом механизме этого действия. Сопоставляя данные литературы о биохимических путях нефротоксического действия гентамицина [3, 10] и результаты наших опытов о нефропротекторном действии ПДТ-На, можно считать, что в его механизме имеет место повышение активности ферментов почек и энергообеспеченности их клеточных функций, которые лежат в основе активного транспорта белковых субстратов, отражаю-

щих состояние выделительной функции организма.

#### Выводы

1. Поли-2,5-дигидроксифенилен-4-тиосульфокислоты натриевая соль (90 мг/кг) обладает нефропротекторным действием.

2. Механизм нефрозащитной активности исследованного препарата связан с восстановлением активности функциональных элементов почек.

#### Литература

1. Николаев А.Ю. Возможности и перспективы нефропротекторной стратегии / А.Ю. Николаев // Терап. архив. – 2012. – № 6. – С. 77–80.
2. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / Клиническая нефрология. – 2012. – № 4. – С. 4–26.
3. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень : методичні рекомендації / С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець та ін. – Харків: НФаУ, 2009. – 48 с.
4. Гоженко А.И. Ренальные дисфункции у белых крыс после однократного введения гентамицина / А.И. Гоженко, Н.П. Владимирова, Е.А. Топор // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 4. – С. 75–79.
5. Штриголь С.Ю. Препарати з нефропротекторною дією: огляд фармацевтичного ринку України / Ю.С. Штриголь, С.М. Ролік, О.В. Товчига // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – № 2 (3). – С. 29–36.
6. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 7/ДП «Державний експертний центр МОЗ України»; ред. М.Л. Аряев, В.Г. Бабешко, Т.А. Бухтіарова та ін. – К., 2015. Розділ 12.3. Нефрологія, лікарські засоби 12.3.11.1. Антиоксиданти. 2.19.3. Антигіпоксантні засоби.
7. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журнал АМН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Практика, 1999. – С. 105–107.
10. Єрмоленко Т.І. Вивчення впливу нового уролітичного засобу на основі сукцинатів на азотвидільну функцію нирок при нирковій недостатності у щурів / Т.І. Єрмоленко, І.А. Зупанець, С.К. Шебеко // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 21–24.

#### **Т.І. Єрмоленко, Д.О. Гордійчук, Е.В. Карнаух, Ю.М. Онашко, Л.Т. Киричок** МЕХАНІЗМ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НАТРІЄВОЇ СОЛІ ПОЛІ-2,5-ДИГІДРОКСИФЕНІЛЕН-4-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

Одержані результати свідчать про відновлення вивченим препаратом порушеної гентаміцином видільної функції нирок у щурів, що пов'язано із епітеліозахисним механізмом дії нового нефропротектора на функціонально-структурні елементи нирок (порівняно із гентаміцином).

**Ключові слова:** фармакологічна нефропротекція, гостра ниркова недостатність, моделювання, механізм дії нефропротектора.

#### **T.I. Iermolenko, D.O. Gordiychuk, E.V. Karnaukh, Yu.M. Onashko, L.T. Kirichok** MECHANISM OF NEPHROPROTECTION OF ACTION SODIUM POLY-2,5-DIHYDROXYPHENILEN-4-THIOSULFATE ACID

The results indicate recovery studied drug gentamicin impaired renal excretory function in rats that related to epithelium protective mechanism of the new nephroprotector on functional and structural elements of the kidneys (comparing to gentamicin).

**Key words:** pharmacological nephroprotection, acute kidney insufficiency, modelation, mechanism of nefroprotection action.

Поступила 26.01.16

УДК 618.19-006.04-073.66.001.891

*О.І. Іващук, І.Д. Постевка, В.Ю. Бодяка*

*ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці*

## ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ТЕПЛОВОГО ПОТОКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, УРАЖЕНОЇ ЗЛОЯКІСНИМ НОВОУТВОРЕННЯМ, В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Представлені результати дослідження тепловиділення прищепленого новоутворення молочної залози лабораторних щурів залежно від терміну розвитку пухлини. Встановлено, що величина теплового потоку, а також температура поверхні шкіри молочної залози, ураженої пухлиною, нижча за інтактну та знижується по мірі росту новоутворення.

**Ключові слова:** новоутворення молочної залози, тепловий потік і температура поверхні шкіри молочної залози.

Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної онкології, захворюваність на рак молочної залози як в Україні, так і в більшості розвинених країн світу продовжує зростати, що робить цю проблему надзвичайно актуальною [1, 2].

Найбільш ефективним способом покращення результатів лікування, а відповідно і зниження смертності при даній локалізації онкологічного процесу є вдосконалення скринінгу, що вказує на необхідність створення і впровадження нових неінвазивних технологій, які б доповнювали традиційні методи обстеження [1, 3].

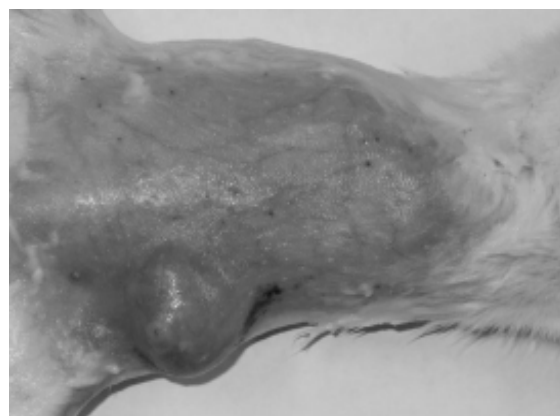
Показником швидкості перебігу біологічних процесів в організмі людини є тепловий потік внутрішніх органів, тобто кількість теплоти, передана через ізотермічну поверхню за одиницю часу, величина якої змінюється при різних патологічних станах, зокрема онкологічного генезу, що може бути використано з метою ранньої діагностики раку молочної залози [4, 5].

Вимірювання в експерименті величини теплового потоку і температури поверхні шкіри в проекції новоутворення молочної залози дасть змогу більш об'єктивно встановити зміни вказаних показників залежно від ступеня розвитку новоутворення, оскільки при цьому відсутній ряд чинників, які мають безпосередній вплив на розвиток даного захворювання, а також точно відомо термін розвитку пухлини з моменту її появи.

Метою дослідження було вивчити тепловий потік в проекції прищепленого новоутво-

рення молочної залози залежно від термінів розвитку останнього.

**Матеріал і методи.** Експеримент виконано на 48 статевозрілих нелінійних щурах середнього віку, жіночої статі, не вагітних і кормячих, масою не менше 180 г. Всі дослідні тварини поділені на дві групи – основну і порівняння. Основну групу склали 32 тварини, яким в ділянку розташування тканин черевної молочної залози шляхом ін'єкції суспензії клітин прищеплено пухлину Герена (рисунк) [6].



Новоутворення лівої черевної молочної залози, 10-та доба після введення суспензії клітин пухлини Герена

Суспензію клітин пухлини Герена отримували шляхом видалення останньої з іншої тварини. Пухлину подрібнювали до отримання фрагментів розмірами від 0,05 до 1,0 мм, видаляли сполучнотканинні елементи, очищали в фіколовому градієнті, добиваючись видалення клітинного детриту, елементів крові, слизу, сполучнотканинних клітин, великих

© О.І. Іващук, І.Д. Постевка, В.Ю. Бодяка, 2016

фрагментів. Для трансплантації використовували зразок добової культури клітин у середовищі культивування при їх вмісті  $4 \cdot 10^8$  в 1 мл [7].

Експеримент виконали в умовах віварію університету, відповідно до національних вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2011), узгоджених з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Евтаназію лабораторних щурів здійснювали згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, у стані глибокого наркозу, шляхом введення надлишкової кількості наркотичного препарату, згідно з законом України від 21.02.06 р. № 3447-1 «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Основна група поділена на дві підгрупи. Першій підгрупі тварин сенсор теплового потоку розміщували в проекції патологічно незмінених тканин черевної молочної залози, 2-й – в проекції розташування пухлини. Групу порівняння утворили 16 інтактних тварин, яким розташовували сенсор теплового потоку в проекції тканин черевної молочної залози.

Для вимірювання теплового потоку черевної молочної залози тварину фіксували лежачи на спині. Сенсор теплового потоку фіксували до шкіри за допомогою двох окремовузлових швів, попередньо поголивши останню та двічі обробивши дану ділянку 70%-вим розчином спирту.

Тепловий потік і температуру поверхні шкіри молочної залози вимірювали за допомогою багатоканального пристрою АЛТЕК-10008 (Україна) з програмним забезпеченням Thermologger 9004 TC-M [8] впродовж 5 хви-

лин, з 8-ї по 16-ту добу після прищеплення пухлини. Дані терміни обумовлені розміром новоутворення, а також початком деструктивних процесів останнього.

Тваринам групи порівняння тепловий потік вимірювали, розташували в горизонтальному положенні термоелектричний сенсор теплового потоку на шкірі, в проекції черевної молочної залози.

Дослідження виконували при стандартній температурі оточуючого середовища, яка становила  $(21,5 \pm 0,26)$  °C.

Отримані результати статистично обробили. Враховуючи велику кількість показників одного спостереження, отриманих впродовж 5 хвилин вимірювання, обчислювали моду і медіану. Правильність розподілу даних у вибірках перевіряли за допомогою критеріїв Шапіро–Уїлка. При нормальному розподілі незалежних груп використовували t-критерій Стьюдента. У разі ненормального розподілу безперервних перемінних використовували критерій Манна–Уїтні (U-тест). Розбіжності отриманих результатів вважали статистично вірогідними при  $p < 0,05$ , що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

**Результати.** Результати дослідження моди теплового потоку молочної залози щурів, наведені в табл. 1, вказують на вірогідне зниження показників основної групи впродовж всього терміну дослідження. Тепловий потік 2-ї підгрупи основної групи вірогідно менший за показники 1-ї впродовж всього терміну спостереження. Показники обох підгруп основної групи на 14-ту–16-ту добу спостереження вірогідно нижчі, ніж на 8-му–10-ту.

Результати дослідження моди температури шкіри в проекції молочної залози (табл. 1) свідчать про вірогідно менші показ-

Таблиця 1. Динаміка моди теплового потоку і температури шкіри новоутворення молочної залози лабораторного щура залежно від терміну після прищеплення пухлини ( $M \pm m$ )

Термін після прищеплення пухлини, доба	Основна група (n=32)		Група порівняння (n=16)
	1-ша підгрупа	2-га підгрупа	
<b>Мода теплового потоку, мВ</b>			
8-ма–10-та	20,269±0,351	15,173±0,266	29,539±0,467
11-та–13-та	18,093±0,356	13,169±0,362	
14-та–16-та	13,648±0,318	9,464±0,358	
<b>Мода температури шкіри, °C</b>			
8-ма–10-та	25,382±0,328	23,022±0,389	31,352±0,787
11-та–13-та	24,945±0,307	22,841±0,336	
14-та–16-та	24,113±0,298	21,763±0,293	

Примітка.  $p < 0,001$ .



ники тварин основної групи впродовж всього терміну спостереження. Відмічається вірогідне переважання показників 1-ї підгрупи основної групи проти 2-ї впродовж всього терміну дослідження. Слід відмітити зниження температури шкіри в проекції новоутворення молочної залози проти 8-ї–10-ї доби спостереження, але ця різниця вірогідна тільки на 14-ту–16-ту добу.

Наведені в табл. 2 результати дослідження медіани теплового потоку молочної залози

**Обговорення результатів.** Підсумовуючи результати проведеного дослідження, слід зазначити вірогідно менші показники моди та медіани теплового потоку, а також температури поверхні шкіри молочної залози у разі наявності у щурів пухлини у порівнянні з інтактними тваринами. Відмічаються вірогідно менші показники ураженої пухлиною молочної залози проти інтактною в організмі однієї тварини. Розвиток пухлини молочної залози характеризується вірогідним знижен-

Таблиця 2. Динаміка медіани теплового потоку і температури шкіри новоутворення молочної залози лабораторного щура залежно від терміну після прищеплення пухлини ( $M \pm m$ )

Термін після прищеплення пухлини, доба	Основна група (n=32)		Група порівняння (n=16)
	1-ша підгрупа	2-га підгрупа	
<b>Медіана теплового потоку, мВ</b>			
8-ма–10-та	19,256±0,584	15,068±0,298	28,995±0,597
11-та–13-та	17,926±0,423	13,075±0,257	
14-та–16-та	13,648±0,318	9,174±0,377	
<b>Медіана температури шкіри, °C</b>			
8-ма–10-та	25,453±0,584	22,895±0,312	31,498±0,631
11-та–13-та	24,976±0,423	22,334±0,359	
14-та–16-та	24,113±0,298	21,721±0,396	

Примітка.  $p < 0,001$ .

вказують на вірогідно нижчі цифри у тварин основної групи впродовж усього терміну спостереження. Показники теплового потоку тварин 1-ї підгрупи основної групи вірогідно вищі, ніж 2-ї підгрупи, впродовж всього терміну дослідження. В обох підгрупах основної групи відмічається вірогідне зниження теплового потоку проти 8-ї–10-ї доби спостереження.

Оцінюючи результати медіани температури поверхні шкіри в проекції молочної залози, які представлені в табл. 2, слід відмітити вірогідно менші показники у тварин основної групи впродовж всього терміну спостереження. Температура поверхні шкіри в проекції молочної залози у тварин 1-ї підгрупи основної групи вірогідно вища, ніж 2-ї підгрупи, впродовж всього терміну спостереження. Відмічається вірогідне зниження температури поверхні шкіри в проекції молочної залози у тварин основної групи впродовж усього терміну дослідження із вірогідною різницею на 14-ту–16-ту добу.

### Література

1. Сучасні можливості проведення скринінгу захворювань грудної залози / І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр, Т.С. Головка та ін. // Клиническая онкология. – 2014. – № 1 (13). – С. 32–34.
2. Breast cancer screening practices for women aged 35 to 49 and 70 and older / N. Kadaoui, M. Guay, G. Baron et al. // Can Fam Physician. – 2012. – Vol. 58, № 1. – P. 47–53.

3. *Рассказова Е.А.* Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы / Е.А. Рассказова, Н.И. Рожкова // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 45–51.

4. *Анатичук Л.І.* Про деякі особливості використання медичних тепломірів при дослідженні локальних тепловиділень людини / Л.І. Анатичук, Р.Г. Гіба, Р.Р. Кобилянський // Термоелектрика. – 2013. – № 2. – С. 67–73.

5. Роль теплового потоку поверхні тіла людини в моніторингу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки / І.М. Нагорний, А.С. Овчарук, Р.С. Свестун та ін. // Вісник стоматології. – 2013. – № 4. – С. 73–76.

6. Уровни микроРНК в лимфе при экспериментальной модели рака молочной железы / А.П. Лыков, А.В. Кабаков, Т.В. Райтер и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 6. – С. 445–452.

7. Патент України на корисну модель 98406, МПК А61В 17/00. Спосіб моделювання раку товстої кишки / Гушул І.Я.; заявник та патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № у 2014 12363; заявл. 17.11.14; опубл. 27.04.15. Бюл. № 8.

8. *Гищук В.С.* Модернізований прилад для вимірювання теплових потоків людини / В.С. Гищук // Термоелектрика. – 2013. – № 2. – С. 91–95.

*А.И. Иващук, И.Д. Постевка, В.Ю. Бодяка*

#### **ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ТЕПЛООВОГО ПОТОКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОРАЖЕННОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ, В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Представлены результаты исследования тепловыделения привитого новообразования молочной железы лабораторных крыс в зависимости от времени развития опухоли. Установлено, что величина теплового потока, а также температура поверхности кожи молочной железы, пораженной опухолью, ниже, чем интактной, и снижается по мере роста новообразования.

**Ключевые слова:** новообразование молочной железы, тепловой поток и температура поверхности кожи молочной железы.

*О.І. Івашчук, І.Д. Постевка, В.Ю. Бодяка*

#### **PRCULIARITIES OF DYNAMIC HEAT FLOW OF THE MAMMARY GLAND AFFECTED BY MALIGNANT NEOPLASMS IN EXPERIMENT**

The results of investigation of the heat flow inoculated neoplasm of the mammary gland of the laboratory rats depending upon the term of tumor development are presented in this article. It has been established that the value heat flow and as temperature of the dermal surface of the mammary gland affected by neoplasm is lower than intact one and decreases according to neoplasm growth.

**Key words:** neoplasms of the mammary gland, heat flow and temperature of the dermal surface of the mammary gland.

*Поступила 01.02.16*

УДК 611.018.54:615.014.41:615.015.45:616.5-001.19

*И.О. Ищенко, Л.Н. Тыныныка, Г.А. Ковалев,  
И.А. Ефимова\*, Б.П. Сандомирский*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков  
\*Харьковская областная клиническая травматологическая больница*

## **ВЛИЯНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ СЫВОРОТКИ КОРДОВОЙ КРОВИ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЕСТРУКЦИИ ТКАНЕЙ**

Изучались биохимические маркеры деструкции тканей в сыворотке крови и коже животных с холодowymi ранами при лечении криоконсервированной сывороткой кордовой крови. Показано, что введение криоконсервированной сыворотки кордовой крови способствует снижению уровня маркеров деструкции тканей в сыворотке, что проявляется в нормализации активности АЛТ на 7-е сутки эксперимента, АСТ и ЛДГ на 14-е сутки. Уровень перекисного окисления липидов в коже достигает значений нормы на 9-е сутки наблюдения.

**Ключевые слова:** *холодовые раны, маркеры деструкции тканей, криоконсервированная сыворотка кордовой крови.*

Причинами повышения активности ферментов в сыворотке крови являются прямое поражение клеточных мембран, гипоксия, аноксия и ишемия тканей; иногда активность ферментов увеличивается в результате повышенного их синтеза в тканях [1]. Значительная активность ЛДГ, АСТ и АЛТ обнаружена в скелетных мышцах и коже, что позволяет рассматривать активность этих ферментов в сыворотке крови в качестве биохимических маркеров повреждения [2–6]. Криодеструкция тканей неминуемо сопровождается повышением активности перекисных процессов [7–9]. Таким образом, мониторинг активности ЛДГ, АСТ и АЛТ в сыворотке крови и уровня перекисного окисления липидов в коже позволяет оценивать степень повреждения тканей.

Целью данной работы было определение динамики активности ЛДГ, АСТ, АЛТ в сыворотке крови и уровня ТБК-активных продуктов в коже при лечении криоконсервированной сывороткой кордовой крови (КСКК) животных с холодowymi ранами.

**Материал и методы.** Работу выполняли на крысах сфинкс в соответствии с требованиями комитета по биоэтике ИПКиК НАН Украины, согласованными с директивой Европейского парламента и Совета ЕС от 22.09.10 [10]. Раны моделировали на латеральной

поверхности бедра. Применяли криоинструмент с активно охлаждаемым аппликатором диаметром 8,0 мм ( $t = -195$  °С, время экспозиции – 60 с). Животные были разделены на группы по 10 особей в каждой. Крысам контрольной группы вводили изотонический раствор NaCl, крысам группы сравнения – экстракт плаценты, крысам экспериментальной группы – КСКК. Инъекции начинали с третьих суток после криодеструкции через день по 0,1 мл/кг массы тела внутримышечно (в здоровую лапу) на протяжении девяти дней. Применяли изотонический раствор NaCl («Юрия-Фарм», Украина), КСКК человека, предоставленную низкотемпературным банком ИПКиК НАН Украины, и медицинский препарат «Экстракт плаценты» («Биофарма», Украина).

Активность ЛДГ (набор «ERBA-Lachema»), АСТ и АЛТ (наборы «BioSystems») в сыворотке крови и уровень ТБК-активных продуктов в коже [2] определяли на спектрофотометре Hitachi-U3210 (Япония). Гомогенаты кожи готовили из предварительно замороженных фрагментов, которые гомогенизировали в 0,1 М трис-HCl в буферном растворе (pH 7,4).

Полученные цифровые данные статистически обрабатывали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (при  $p < 0,05$ ).

© И.О. Ищенко, Л.Н. Тыныныка, Г.А. Ковалев и др., 2016

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования динамики активности ЛДГ в сыворотке крови животных представлены на рис. 1. Как видно из рис. 1, на 7-е сутки

ЛДГ до значений нормы  $[(74,7 \pm 9,8) \text{ мккат/л}]$ . В группе животных с введением экстракта плаценты содержание ЛДГ уменьшилось в 1,5 раза и составило  $(107,1 \pm 13,7) \text{ мккат/л}$ . На 21-е

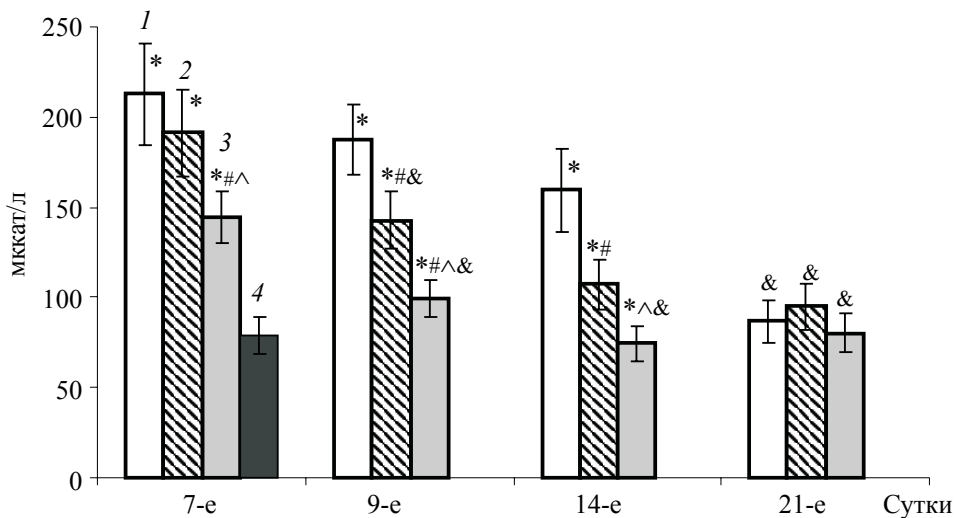


Рис. 1. Активность ЛДГ в сыворотке крови у животных контрольной (1), сравнения (2), экспериментальной (3) и интактной (4) групп.  $p < 0,05$  по отношению к интактной группе\*, к контрольной группе #, к группе сравнения ^, к соответствующей группе на предыдущий срок наблюдения &

наблюдения у нелеченных животных уровень ЛДГ был в 2,7 раза выше нормы и составлял  $(212,7 \pm 28,3) \text{ мккат/л}$ . Введение КСКК сопровождалось снижением уровня ЛДГ в 1,5 раза  $[(144,4 \pm 14,0) \text{ мккат/л}]$ . Применение экстракта плаценты  $[(191,3 \pm 24,4) \text{ мккат/л}]$  не влияло на изменение исследуемого показателя по сравнению с показателем в контрольной группе. При увеличении срока наблюдения до девяти суток достоверного изменения активности ЛДГ у животных контрольной группы не отмечено  $[(187,3 \pm 19,6) \text{ мккат/л}]$ . В то же время применение экстракта плаценты и КСКК способствовало снижению изучаемого показателя соответственно в 1,3  $[(142,9 \pm 15,5) \text{ мккат/л}]$  и 1,5  $[(99,4 \pm 10,1) \text{ мккат/л}]$  раза (рис. 1). Активность ЛДГ в группе сравнения и экспериментальной группе по сравнению с результатами в контрольной группе на 9-е сутки наблюдения снижалась соответственно в 1,3 и 1,9 раза. На 14-е сутки наблюдения содержание ЛДГ в сыворотке крови животных с моделированием холодовых ран (контрольная группа) не отличалось от показателей на предыдущий срок наблюдения  $[(159,5 \pm 23,3) \text{ мккат/л}]$ . Значения активности изучаемого анализа в группе сравнения и экспериментальной уменьшались в 1,3 раза. При этом большим влиянием обладала КСКК, ее применение сопровождалось снижением уровня

сутки наблюдения активность изучаемого анализа во всех группах возвращалась к нормальным значениям.

Результаты определения активности АСТ в сыворотке крови приведены на рис. 2. Через 7 суток после моделирования холодовых ран у животных контрольной группы имело место повышение активности АСТ  $[(328,3 \pm 44,8) \text{ Ед/л}]$  в 3,1 раза по сравнению со значениями у интактных крыс. Введение экстракта плаценты или КСКК (группа сравнения и экспериментальная) приводило к уменьшению данного показателя в 1,4 и 1,7 раза соответственно по сравнению результатами в контрольной группе. Следует отметить, что исследуемый показатель у животных в экспериментальной группе  $[(188,9 \pm 21,3) \text{ Ед/л}]$  был в 1,3 раза ниже, чем в группе сравнения  $[(242,5 \pm 30,3) \text{ Ед/л}]$ . По сравнению с предыдущим сроком наблюдения на 9-е сутки активность АСТ в контрольной и группе сравнения не изменилась и составила  $(309,6 \pm 41,9)$  и  $(220,2 \pm 33,4) \text{ Ед/л}$  соответственно. Снижение указанного показателя (в 1,3 раза) отмечалось лишь в экспериментальной группе  $[(142,1 \pm 17,8) \text{ Ед/л}]$ . Однако по сравнению с результатами в контрольной группе было зафиксировано уменьшение активности изучаемого анализа как в группе сравнения, так и в экспериментальной группе (в 1,4 и 2,2 раза

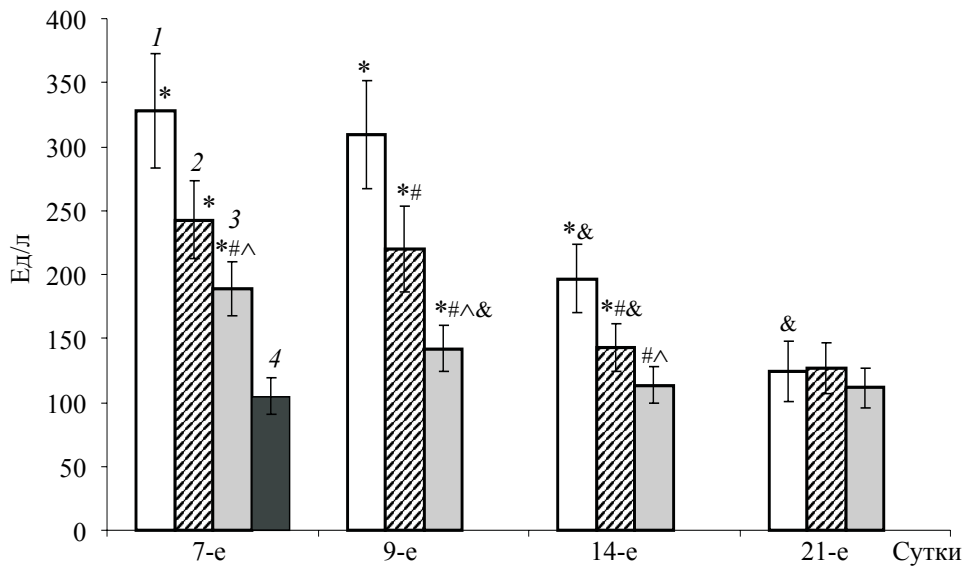


Рис. 2. Активность АСТ в сыворотке крови у животных контрольной (1), сравнения (2), экспериментальной (3) и интактной (4) групп.  $p < 0,05$  по отношению к интактной группе\*, к контрольной группе #, к группе сравнения ^, к соответствующей группе на предыдущий срок наблюдения &

соответственно). При этом исследуемый показатель в группе сравнения и экспериментальной имел статистически значимые отличия. На 14-е сутки наблюдения активность АСТ в контрольной группе составила  $(196,5 \pm 26,6)$  Ед/л, что в 1,6 раза ниже, чем на предыдущий срок наблюдения. Исследуемый показатель в группе сравнения также уменьшился и достиг  $(143,1 \pm 18,3)$  Ед/л, что в 1,5 раза меньше, чем на 9-е сутки наблюдения. Активность АСТ в экспериментальной группе оставалась стабильной и составила  $(113,1 \pm 14,3)$  Ед/л. Активность изучаемого анализита в

группе сравнения по сравнению с данными, полученными у животных контрольной группы, была в 1,4 раза меньше. Введение КСКК сопровождалось нормализацией активности АСТ. На 21-е сутки эксперимента статистически значимых отличий между показателями во всех группах не отмечалось. Таким образом, к указанному сроку наблюдения имела место нормализация активности АСТ даже у животных контрольной группы.

Динамика активности АЛТ в сыворотке крови экспериментальных животных показана на рис. 3. Спустя семь суток после крио-

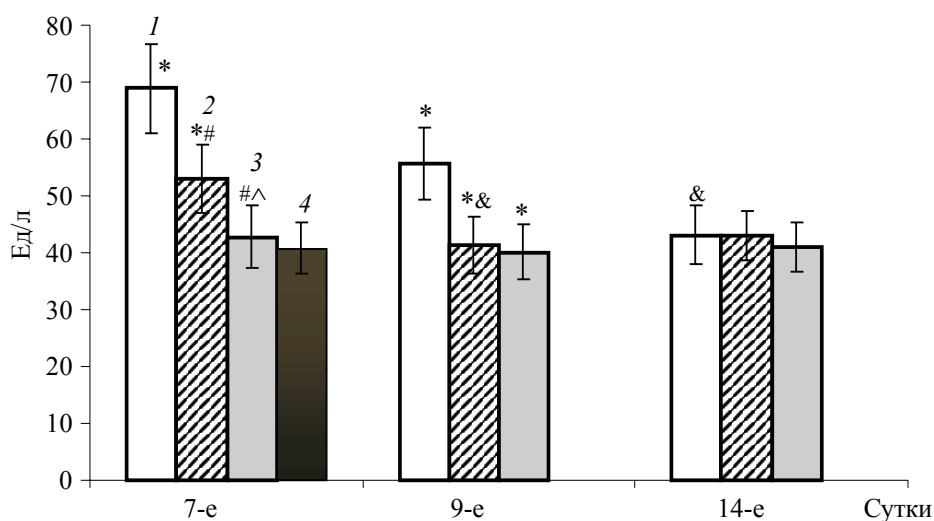


Рис. 3. Активность АЛТ в сыворотке крови у животных контрольной (1), сравнения (2), экспериментальной (3) и интактной (4) групп.  $p < 0,05$  по отношению к интактной группе\*, к контрольной группе #, к группе сравнения ^, к соответствующей группе на предыдущий срок наблюдения &

деструкции кожи активность АЛТ у крыс контрольной группы составляла  $(68,9 \pm 7,9)$  Ед/л, что в 1,7 раза выше, чем в группе интактных крыс  $[(41,0 \pm 4,3)$  Ед/л]. Введение животным препарата сравнения сопровождалось уменьшением активности указанной трансаминазы в 1,3 раза  $[(53,0 \pm 6,1)$  Ед/л]. Исследуемый показатель в экспериментальной группе  $[(42,8 \pm 5,4)$  Ед/л] не имел отличий от такового у интактных животных. В группе сравнения нормализация активности изучаемого анализата зафиксирована лишь на 9-е сутки наблюдения  $[(41,3 \pm 5,0)$  Ед/л], тогда как активность АЛТ в контрольной группе оставалась повышенной в 1,4 раза  $[(55,7 \pm 6,4)$  Ед/л] по сравнению с интактной группой. На 14-е сутки эксперимента активность АЛТ в контрольной, сравнения и экспериментальной группах составила  $(43,1 \pm 5,2)$ ,  $(43,0 \pm 4,4)$  и  $(41,0 \pm 4,3)$  Ед/л соответственно и не отличалась от показателей у интактных крыс. Таким образом, к 14-м суткам наблюдения показатели активности АЛТ у животных контрольной группы возвращались к нормальным значениям.

Динамика накопления ТБК-активных продуктов в коже крыс представлена на рис. 4.

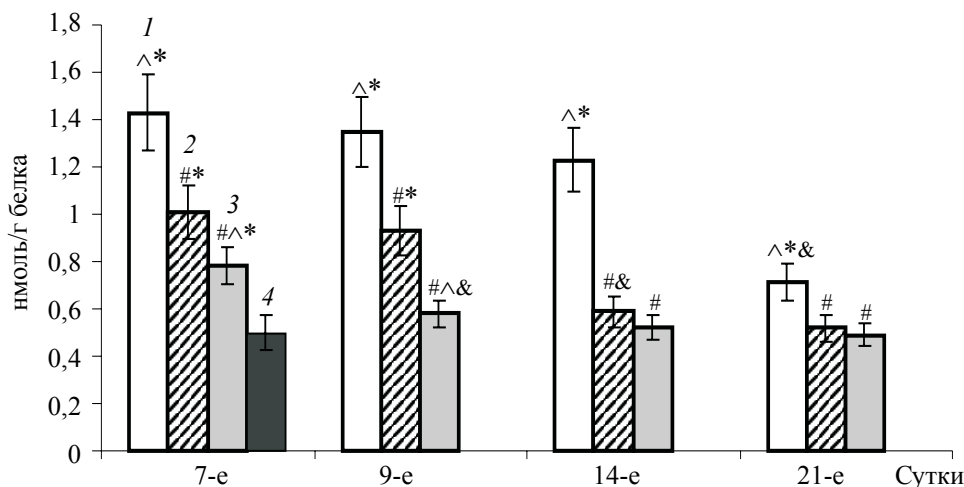


Рис. 4. Уровень ТБК-АП в коже крыс контрольной (1), сравнения (2), экспериментальной (3) и интактной (4) групп при лечении их КСКК на фоне холодовых травм.  $p < 0,05$  по отношению к интактной группе\*, к контрольной группе #, к группе сравнения ^, к соответствующей группе на предыдущий срок наблюдения &

Концентрация ТБК активных продуктов в коже интактных крыс составляла  $(0,51 \pm 0,06)$  нмоль/г белка.

При криовоздействии на кожу крыс контрольной группы в течение седьмых суток эксперимента содержание ТБК АП в коже крыс  $[(1,43 \pm 0,21)$  нмоль/г белка] увеличивается в 2,9; 1,4 и 1,8 раза по отношению к результатам, полученным в интактной, сравнения и

экспериментальной группах соответственно. В группе сравнения на фоне введения экстракта плаценты при аналогичном сроке наблюдения исследуемый показатель в коже животных  $[(1,01 \pm 0,15)$  нмоль/г белка] был в 2,0 и 1,3 раза выше по отношению к результатам, полученным в интактной и экспериментальной группах соответственно, и ниже в 1,4 раза по отношению к таковым в контрольной группе. Введение КСКК животным экспериментальной группы  $[(0,78 \pm 0,09)$  нмоль/г белка] способствовало увеличению уровня ТБК АП в 1,6 раза по сравнению с таковым в интактной группе и уменьшению в 1,8 и 1,3 раза по отношению к таковым в контрольной и группе сравнения соответственно.

На 9-е сутки наблюдения содержание ТБК АП в контрольной группе животных с криодеструкцией кожи  $[(1,35 \pm 0,27)$  нмоль/г белка] увеличивается в 2,8; 1,5 и 2,3 раза по отношению к результатам, полученным в интактной, сравнения и экспериментальной группах соответственно. В группе сравнения на этом же сроке наблюдения исследуемый показатель в коже животных  $[(0,93 \pm$

$0,10)$  нмоль/г белка] увеличивался в 1,9 и 1,6 раза соответственно по отношению к результатам, полученным в группе интактных животных и животных экспериментальной группы, и уменьшался в 1,5 раза по отношению к таковому в контрольной группе. Влияние КСКК в экспериментальной группе на 9-е сутки наблюдения  $[(0,58 \pm 0,07)$  нмоль/г белка] способствовало нормализации иссле-

дуемого показателя. При этом в экспериментальной группе на фоне введения КСКК на 9-е сутки наблюдения уровень ТБК АП в коже животных  $[(0,58 \pm 0,07)$  нмоль/г белка] не имел статистически значимых отличий по сравнению с результатами, полученными в интактной группе, и был ниже в 2,3 в 1,6 раза по отношению к таковым в контрольной группе и группе сравнения соответственно. В экспериментальной группе на фоне введения КСКК на этом же сроке наблюдения отмечены статистически значимые отличия по сравнению с результатами, полученными в экспериментальной группе на предыдущем сроке наблюдения (рис. 4).

Введение КСКК может, очевидно, стимулировать внутриклеточный синтез антиоксидантов, что дает возможность клетке осуществлять для энергетических целей не только внутри-, но и немитохондриальное окисление жирных кислот в процессе гамма-окисления глиоксилатного цикла.

На 14-е сутки эксперимента при введении КСКК уровень ТБК АП в коже крыс  $[(0,52 \pm 0,07)$  нмоль/г белка] не имел статистически значимых отличий по сравнению с результатами, полученными в интактной группе и группе сравнения. При этом исследуемый показатель уменьшался в 2,4 раза по сравнению с результатами, полученными в контрольной группе. На 14-е сутки наблюдения в контрольной группе на фоне моделирования холодовых ран уровень ТБК АП  $[(1,23 \pm 0,20)$  нмоль/г белка] в коже крыс увеличивался в 2,4 раза по сравнению с результатами, полученными в интактной, сравнения и экспериментальной группах. При аналогичном сроке наблюдения в группе сравнения были отмечены статистически значимые отличия по отношению к этой же группе на предыдущем сроке наблюдения.

На 21-е сутки наблюдения на фоне введения КСКК уровень ТБК АП в коже крыс  $[(0,49 \pm 0,05)$  нмоль/г белка] не отличался от такового в интактной группе и группе сравнения, а также был в 1,5 раза ниже, чем в контрольной группе. И при этом исследуемый показатель в группе сравнения на фоне введения экстракта плаценты  $[(0,52 \pm 0,06)$  нмоль/г белка] также не имел статистически значимых отличий по сравнению с результатами, полученными в интактной и экспериментальной группах, а по отношению к таковым в контрольной группе был ниже в 1,4 раза (рис. 4). На 21-е сутки эксперимента в

контрольной группе при моделировании холодовых ран уровень ТБК АП  $[(0,71 \pm 0,08)$  нмоль/г белка] в коже крыс увеличивался в 1,4 раза по сравнению с его уровнем в интактной группе и группе сравнения, а также имел статистически значимые отличия от таковых на предыдущем сроке наблюдения.

У животных контрольной группы на фоне низкотемпературного повреждения кожи и, соответственно, индуцирования перекисных процессов происходит, очевидно, стимуляция фагоцитов, и генерация токсических кислородсодержащих метаболитов резко возрастает. Система нейтрофильного продуцирования оксидантов, предназначенная для локализации очага воспаления, не может противостоять реакционным радикалам. Поэтому они проникают в окружающие неповрежденные ткани и реагируют с фосфолипидами мембран и сульфгидрильными группами белков. Модификация мембраны переходит в стадию разрыхления, вызывая повышение проницаемости, что приводит к деструкции клетки.

Таким образом, определение биохимических маркеров повреждения тканей в сыворотке крови свидетельствует о более выраженном позитивном влиянии на репарацию холодовых ран КСКК по сравнению с экстрактом плаценты. Так, на 7-е сутки наблюдения введение КСКК способствовало снижению уровня ЛДГ в 1,5 раза, в то время как применение экстракта плаценты влияния не оказывало. Уровень ПОЛ при этом был в 1,8 и 1,3 раза ниже, чем в контрольной группе и группе сравнения соответственно.

На 9-е сутки активность ЛДГ в группе сравнения и экспериментальной снижалась в 1,3 и 1,9 раза соответственно, а уровень ПОЛ в экспериментальной группе нормализовался, тогда как в группе сравнения содержание ТБК АП было в 1,6 раза выше, чем в экспериментальной группе. На 14-е сутки наблюдения уровень ЛДГ у крыс в группе сравнения уменьшился в 1,5 раза, а в экспериментальной группе зафиксирована его нормализация, которая отмечается также в группе сравнения в отношении уровня ПОЛ. Уровень ТБК АП при этом в группе сравнения имеет стабильные значения, которые не отличаются от нормы так же, как и на предыдущем сроке наблюдения. Введение экстракта плаценты или КСКК приводило к уменьшению активности АСТ в 1,4 и 1,7 раза на 7-е сутки и в 1,4 и 2,2 на 9-е сутки наблюдения соответственно. На 14-е

сутки експеримента активність изучаємого аналіта в групі порівняння зменшалась в 1,4 рази, а в експериментальній групі відзначалась її нормалізація. Активність АЛТ на 7-е сутки експеримента в групі порівняння зменшалась в 1,3 рази, а в експериментальній групі досягала значень норми. В групі порівняння нормалізація активності АЛТ зафіксована лише на 9-е сутки спостереження. На 21-е сутки спостереження рівень активності ЛДГ, АСТ в сироватці крові нормалізувався во всіх досліджуваних групах, а вміст ТБК АП в шкірі мишей знаходився на рівні норми в групі порівняння і експериментальній групі.

### Література

1. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. – Т. I / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
2. Чевари С. Определение АО-параметров крови / С. Чевари, Г. Андел, Я. Штрэнгер / Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9–14.
3. The effect of Antithrombin-III on routine hematological and biochemical parameters in an experimental animal model of skeletal muscle ischemia-reperfusion injury / D. Karamanos, C. Karkos, A. Kambaroudis et al. // Hippokratia. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 234–239.
4. Effect of exercise on serum markers of muscle inflammation in Spanish Greyhounds / V. Lucas, R. Barrera, F. Duque et al. // Am. J. Vet. Res. – 2015. – Vol. 76, № 7. – P. 637–643.
5. Effects of DHA-rich fish oil supplementation on the lipid profile, markers of muscle damage, and neutrophil function in wheelchair basketball athletes before and after acute exercise / C.G. Marques, V.C. Santos, A.C. Levada-Pires et al. // Appl. Physiol. Nutr. Metab. – 2015. – Vol. 40, № 6. – P. 596–604.
6. Watson J.D. Biochemical markers of acute limb ischemia, rhabdomyolysis, and impact on limb salvage / J.D. Watson, S.M. Gifford, W.D. Clouse // Semin. Vasc. Surg. – 2014. – Vol. 27, № 3–4. – P. 176–181.
7. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю.К. Абаев. – Ростов н/Д: Феникс, 2006. – 427 с.
8. Сомова Е.В. Влияние озонированных растворов на деструктивно-восстановительные процессы в коже после криоповреждения / Е.В. Сомова, Н.Г. Кадникова // Проблемы криобиологии. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 65–69.
9. Раны и раневая инфекция / под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. – 552 с.
10. Directive 2010/63/EU of the European parliament of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Union. – 2010. – L. 276. – P. 33–79.

### **І.О. Іщенко, Л.М. Тининика, Г.О. Ковальов, І.А. Єфімова, Б.П. Сандомирський ВПЛИВ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ СИРОВАТКИ КОРДОВОЇ КРОВІ НА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ДЕСТРУКЦІЇ ТКАНИН**

Вивчалися біохімічні маркери деструкції тканин в сироватці крові та шкірі тварин з холодowymi ранами при лікуванні кріоконсервованою сироваткою кордової крові. Показано, що введення кріоконсервованої сироватки кордової крові сприяє зниженню рівня маркерів деструкції тканин в сироватці, що проявляється в нормалізації активності АЛТ на 7-му добу експерименту, АСТ і ЛДГ на 14-ту добу. Рівень перекисного окислення ліпідів у шкірі досягає значень норми на 9-ту добу спостереження.

**Ключові слова:** холодові рани, маркери деструкції тканин, кріоконсервована сироватка кордової крові.



***I.O. Ischenko, L.N. Tynnyka, G.A. Kovaliev, I.A. Yefimova, B.P. Sandomirsky***  
**EFFECT OF CRYOPRESERVED CORD BLOOD SERUM ON BIOCHEMICAL MARKERS  
OF DESTRUCTION OF TISSUES**

The research is devoted to the study of tissue destruction biochemical markers in blood serum and skin of the animals with cold wounds when treating them with cryopreserved cord blood serum. The introduction of cryopreserved cord blood serum has been shown to contribute to a reduction of the level of tissue destruction markers in serum, that is manifested in normalization of ALT activity to the day 7 of experiment, and to the day 14 for AST and LDH. The level of lipid peroxidation in skin reaches the normal values to the day 9 of observation.

***Key words:*** cold wounds, tissue destruction markers, cryoreserved cord blood serum.

*Поступила 13.01.16*

УДК 61(091):616.33-002.44

**В.В. Казмирчук, И.В. Короваева, Б.И. Гушилик, И.Н. Долгая, В.Ю. Иванник**  
*ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины»,  
г. Харьков*

## ОТКРЫТИЕ *HELICOBACTER PYLORI* – РЕВОЛЮЦИОННЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Статья посвящена важному этапу развития гастроэнтерологии – открытию *Helicobacter pylori*. В ней авторы приводят данные всемирной литературы, касающиеся обнаружения *H. pylori* в слизистой оболочке желудка, установления ее роли в этиологии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Авторы также рассматривают проблемы, возникающие при эрадикации *H. pylori*, и указывают на необходимость дальнейшей разработки эффективных и безопасных средств для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, гастроэнтерология, эрадикация, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Любое научное открытие имеет свою уникальную историю, свой, порой очень непростой путь к признанию. Открытие *H. pylori* неразрывно связано с изучением этиологии и патогенеза заболеваний желудка, известных человеку испокон веков. Так, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки на протяжении всей истории человечества была широко распространена и наносила значительный урон населению. Первые подробные описания этой болезни встречаются в работах античного врача Галена, жившего во II в. н. э. [1]. Язвенную болезнь желудка упоминает в своем трактате «Канон врачебной науки» арабский лекарь Авиценна (980–1037 гг.). В 1816 г. профессор Петербургской медико-хирургической академии Фридрих Уден издает первый в истории медицины фундаментальный труд, посвященный язвенным поражениям желудка и двенадцатиперстной кишки, после выхода которого язвенная болезнь была официально признана медициной как заболевание [2]. В отдельную нозологическую форму язвенная болезнь была выделена в 1825 г. французским врачом Жаном Крювелье. Основываясь на работе Удена, Жан Крювелье дал классическое описание болезни, сохранившееся без изменений до настоящего времени [1].

Изучая природу таких воспалительных заболеваний желудка, как гастрит и язвенная

болезнь, исследователи выдвигали множество теорий их возникновения, среди которых инфекционная теория ульцерогенеза долго была не только под большим сомнением, но и полностью отвергалась большинством гастроэнтерологов. Примечательно, что многие ученые всего мира на протяжении 100 лет находились практически в двух шагах от открытия *H. pylori* и установления ее решающей роли в этиологии воспалительных заболеваний слизистой оболочки желудка.

Исследования, косвенно указывающие на присутствие в слизистой оболочке желудка бактерий, были проведены еще в 1852 г. F. Bidder и C. Schmidt, которые обнаружили в желудке животных уреазу [3].

Впервые спиралевидную бактерию, живущую в слизистой оболочке желудка человека, обнаружили немецкие ученые в 1875 г., однако бактерия не культивировалась на известных в то время питательных средах, и это открытие вскоре было забыто [4].

В 1886 г. профессор Краковского университета В. Яворский при микроскопии слизистой оболочки желудка обнаружил спиралевидные бактерии, названные им *Vibrio Rugula*. Судя по рисунку профессора, этот микроорганизм имеет полное сходство с *H. pylori*. В. Яворский был первым, кто предположил, что спиралевидные бактерии имеют этиологическое значение в развитии заболе-

© В.В. Казмирчук, И.В. Короваева, Б.И. Гушилик и др., 2016

ваний желудка. Свою идею он опубликовал в 1899 г. в «Руководстве по заболеваниям желудка», но эта работа осталась почти неизвестной в научных кругах, так как была написана на польском языке [5, 6].

В 1893 г. G. Bizzozero выявил спиралевидные бактерии в париетальных клетках желудка собак [7], а в 1896 г. H. Salomon установил, что эти бактерии могут передаваться от зараженных мышей кошкам и собакам [8].

В 1906 г. W. Krienitz описал спиралевидные бактерии, обнаруженные им на изъязвившейся карциноме желудка человека. В своих работах он утверждал, что эти бактерии встречаются у 40 % населения [3, 9].

Большой вклад в изучение роли спиралевидных бактерий, обитающих в желудке, внес выдающийся датский ученый Johannes Fibiger. В 1913 г. ему удалось впервые создать экспериментальную модель рака желудка на мышах при введении в их пищу бактерий, названных ученым *Spiroptera carcinoma*. Спустя 14 лет за серию этих работ Fibiger был удостоен Нобелевской премии. Через 80 лет, в 1994 г., экспертами Международного агентства по изучению рака (IARC) было признано, что инфекция *H. pylori* является канцерогеном первого порядка, играющим большую роль в этиологии рака желудка [3].

В 1938 г. J.L. Doenges, исследуя аутопсийный материал, полученный от пациентов с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки желудка, подтвердил данные W. Krienitz, обнаружив «спирохеты» в 43 % случаев [10]. В связи с тем, что эти исследования проводились на секционном материале, они не позволяли качественно оценить аутоптит из-за аутолиза слизистой оболочки желудка и развития посторонних микроорганизмов.

Дальнейшие исследования проводились на операционном и биопсийном материалах. В 1940 г. S. Freedberg и L. Waggon обнаружили «спирохеты» в 37 % случаев в резецированных по поводу язвенной болезни и карциномы желудка человека [11]. В 1954 г. E.D. Palmer, проделав большую исследовательскую работу, описал спиралевидные бактерии и их локализацию на гастробиопсийном материале [12]. В то время большинство гастроэнтерологов были убеждены, что в кислой среде желудка микробы просто не могут существовать, а причинами гастритов и язв в первую очередь являются стрессы и неправильное

питание. Утверждения «нет кислоты – нет язвы» и «нарушение равновесия между силами агрессии и защиты слизистых ведет к их повреждению и язве», сформулированные еще в 1910 г. K. Schwarz, были неопровержимой истиной [13]. E.D. Palmer, разделяя эту точку зрения, делает ошибочный вывод, что обнаруженные микроорганизмы являются контаминантами, несут непатогенный характер и колонизируют только пораженную слизистую оболочку желудка, попадая туда из полости рта.

В 1974 г. российский ученый, руководитель отдела клинической и экспериментальной патологии Центрального НИИ гастроэнтерологии И.А. Морозов, изучая материал больных после ваготомии, обнаружил во внутриклеточных канальцах клеток желудка спиралевидные бактерии. Как и большинство гастроэнтерологов того времени, ученый полностью исключал возможность жизнедеятельности бактерий в кислой среде желудка. Он предположил, что в результате ваготомии у пациентов снижается секреция соляной кислоты и поэтому становится возможным присутствие бактерий. Однако предположение не оправдалось, так как спиралевидные бактерии были обнаружены и у тех больных язвой желудка, которым ваготомию не делали. Пытаясь найти объяснение, Морозов обратился за помощью к микробиологам, но культивировать на питательных средах выделенные из желудка микроорганизмы не удалось, и о них снова забыли почти на 10 лет [14].

В 1979 г. W.P. Fung с группой исследователей описали спиралевидные бактерии в биоптатах больных хроническим гастритом, вновь указав на признаки воспаления слизистой оболочки желудка в участках их колонизации [15].

Таким образом, в разных странах мира начиная с момента обнаружения уреазы в желудке животных в 1852 г. постепенно накапливались данные, указывающие на инфекционную природу хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка.

Австралийский патологоанатом R. Warren, изучающий биопсийный материал с морфологическими признаками активного гастрита в период с 1979 по 1982 г., собирает большой материал (135 биоптатов). Для детального изучения обнаруженных им с помощью электронной микроскопии бактерий и оценки их роли в этиологии заболевания ученый решает провести совместную работу с гастроэнтеро-

логом В. Marshall. Вместе они описывают короткие спиралевидные бактерии, похожие на *Campylobacter jejuni* и имеющие пять униполярно расположенных жгутиков. Эти микроорганизмы были обнаружены непосредственно под слоем слизи. Исследователи установили, что жизнедеятельность этих бактерий тесно связана с поверхностным эпителием желудка. R. Warren и В. Marshall констатировали полиморфно-нуклеарную инфильтрацию эпителия антрального отдела желудка, характерную для хронического активного гастрита в присутствии обнаруженных им микроорганизмов. В то же время у здоровых людей спиралевидные бактерии не идентифицировались.

Проанализировав истории болезней пациентов, у которых были обнаружены спиралевидные бактерии, клинические данные и морфологические изменения слизистой оболочки желудка, В. Marshall и R. Warren предполагают, что этот микроорганизм является причиной развития активного гастрита у людей.

Для проведения идентификации спиралевидных бактерий ученые пытаются культивировать их, но их попытки, как и все предыдущие эксперименты микробиологов, не увенчались успехом, если бы не помог счастливый случай. Материал из 34 биоптатов, полученный из инфицированной слизистой оболочки желудка и инкубированный с использованием стандартной неселективной среды для бактерий типа *Campylobacter*, в течение 48 часов не дал роста. Одна из проб была случайно забыта в инкубаторе, и через 5 дней в пробирке был обнаружен обильный рост бактерий, который В. Marshall и R. Warren назвали *Campylobacter pyloridis*.

Для подтверждения предположения о решающей роли выделенного микроорганизма в этиологии гастрита В. Marshall решил в эксперименте воспроизвести триаду Коха. Первые опыты были проведены на морских свинках, однако вызвать у них гастрит в результате заражения не удалось. Тогда В. Marshall решает сам стать участником эксперимента. Предварительное обследование показало, что его желудок полностью здоров и свободен от спиралевидных бактерий. Затем он выпил жидкость, содержащую патогенную культуру. Характерные признаки острого гастрита проявились через 10 дней, а наличие у него в желудке бактерий было задокументировано.

Результаты своих исследований В. Marshall и R. Warren впервые доложили на Втором

международном рабочем совещании в Брюсселе, посвященном изучению кампилобактерной инфекции. Несмотря на явные доказательства участия спиралевидных бактерий в этиологии гастрита и язвенной болезни желудка, опубликованные австралийскими исследователями, мировая научная общественность, за исключением единиц, скептически восприняла эти данные. Сложно было сломать установившиеся стереотипы и представления. Сразу по достоинству оценил работу и поздравил ученых с открытием лишь патолог из Великобритании Martin Skirrow, который не только поддержал ученых, но и согласился воспроизвести их результаты, чтобы доказать достоверность открытия [3]. Подтверждающий эксперимент авторитетного ученого сыграл свою роль, и в 1983 г. В. Marshall и R. Warren смогли опубликовать свои данные в журнале *Lancet* [16].

Продолжая начатые исследования совместно с другими учеными, В. Marshall и R. Warren устанавливают чувствительность выделенных бактерий *in vitro* к висмуту и метронидазолу, а также определяют роль микроорганизмов в этиологии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [17–19]. По данным клинических исследований было установлено, что эрадикация бактерий сопровождается уменьшением выраженности признаков гастрита и резким снижением частоты рецидивирования язвенной болезни. В дальнейшем эти данные подтверждаются целым рядом ученых [20–23].

Значимой научной работой в этом направлении стало установление статистически достоверной корреляции между степенью тяжести воспаления слизистой оболочки желудка и плотностью бактериального обсеменения [24].

С каждым годом все больше ученых признавали правоту В. Marshall и R. Warren. Исследования в этом направлении продолжались. В 1989 г. С. S. Goodwin и группа ученых окончательно идентифицировали бактерию, дав ей название *Helicobacter pylori*, а в 1998 г. был полностью расшифрован ее геном [25].

Таким образом, совсем близко к революционному открытию в гастроэнтерологии находились многие ученые мира, но они не смогли культивировать выделенный микроорганизм на питательных средах и вызвать заболевание, воспроизведя триаду Коха.

В 2005 г. В. Marshall и R. Warren за открытие *H. pylori* и установление ее роли в этиоло-

гии гастрита и язвенной болезни были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [26].

Большая заслуга В. Marshall заключается также в разработке эффективных направлений для диагностики хеликобактерной инфекции (CLO-тест, серологические тесты диагностики инфекции, дыхательный уреазный тест) и ее лечения [26–31]. Ученый впервые применил тройную висмутсодержащую терапию для эрадикации *H. pylori* и получил положительные результаты в лечении язвенной болезни [18].

Учеными всего мира были активизированы исследования вокруг этой проблемы в различных областях медицины – патоморфологии, гастроэнтерологии, микробиологии, иммунологии, генетике, эпидемиологии и фармакологии.

Благодаря современным молекулярным методам исследований, было доказано, что хеликобактерная инфекция идентифицируется у больных язвенной болезнью не только в настоящее время, ее можно было обнаружить и у древнего человека тысячи лет назад. Так, в Китае были найдены хорошо сохранившиеся останки человека, умершего более 2000 лет назад. При вскрытии установлено, что он умер от прободения язвы препилорического отдела желудка и был при жизни инфицирован *H. pylori* [6]. Недавно получены интересные данные, свидетельствующие о том, что хеликобактерная инфекция попала в северное полушарие во время миграции людей из восточной Африки около 58 000 лет назад [32].

Изучение патогенных свойств *H. pylori* привело к переосмыслению взглядов на этиопатогенез и принципы лечения не только хронического гастрита и язвенной болезни, но и аденокарциномы, а также экстранодальной В-клеточной MALT-лимфомы. Благодаря изучению патогенных свойств *H. pylori*, было установлено участие хеликобактерной инфекции в развитии железодефицитной анемии неясной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицита витамина B12 [33]. Представители рода *Helicobacter* были идентифицированы в желчном тракте у людей с хроническим гепатитом [34].

Своим открытием В. Marshall и R. Warren перевернули представления об этиопатогенетических механизмах развития хронических воспалительных процессов слизистой оболочки желудка, подтвердили правильность ин-

фекционной теории развития гастрита и язвенной болезни, ознаменовав новый этап в гастроэнтерологии, направленный на разработку более эффективных подходов в лечении и профилактике этих заболеваний.

С момента признания инфекционной теории ульцерогенеза проблемы диагностики и эффективного лечения желудочно-кишечных заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, регулярно рассматриваются на международных конференциях [35–38]. В настоящее время антихеликобактерная терапия стала обязательным стандартом лечения язвенной болезни у больных с идентифицированной в пищевом тракте *H. pylori*. Учеными всего мира разрабатывается и внедряется в практику множество различных по составу и продолжительности лечения схем, предназначенных для эрадикации *H. pylori*, однако их эффективность не всегда достаточно высокая, что связано с развитием резистентности *H. pylori* к антимикробным препаратам и вариабельностью чувствительности в различных регионах [39–47]. Наряду с высокой эффективностью, важным требованием к антихеликобактерной терапии является ее безопасность для нормальной микрофлоры пищеварительного тракта и организма человека в целом [48].

В настоящее время большое внимание уделяется усовершенствованию научно-исследовательских программ по созданию современных технологий и промышленного производства новых диагностических и лекарственных средств, предназначенных для эрадикации *H. pylori* [49–51].

Положительные результаты в этом направлении были получены в лаборатории противомикробных средств Института микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова. Сотрудники лаборатории провели серию экспериментов по поиску эффективных антибактериальных средств, предназначенных для эрадикации *H. pylori* [52]. В результате проведенных исследований была разработана новая лекарственная композиция в форме водорастворимых гранул на основе амоксициллина, нитазола и декамтоксина, которая обеспечивает эрадикацию *H. pylori*, оказывает синергическое действие и позволяет существенно снизить эффективную концентрацию каждого из антимикробных компонентов. Введение в состав лекарственного средства оптимального комплекса вспомогательных веществ – пектина, целлюлозы микрокристаллической и крах-

мала, позволило обеспечить защиту слизистой оболочки желудка и минимизировать негативные побочные эффекты со стороны пищевого тракта.

Несмотря на большие научные и практические достижения в лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки же-

лудка, которые последовали за открытием *H. pylori*, сегодня возникают новые проблемы на пути успешного лечения этих заболеваний, поэтому создание эффективных и безопасных препаратов для эрадикации *H. pylori* продолжает оставаться актуальным научным направлением.

### Литература

1. Томина Е.Е. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: смена представлений и подходов, акценты на вариабельности сердечного ритма / Е.Е. Томина, Н.И. Яблчанский // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2008. – № 797. – С. 129–140.
2. Руководство по гастроэнтерологии / под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. – Москва: Медицина, 1995. – С. 456–475.
3. Ивашкин В.Т. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин, Ф. Мерго, Т.Л. Лапина. – Москва: Триада-Х, 1999. – С. 243–255.
4. Blaser M.J. An Endangered Species in the Stomach / M.J. Blaser // Scientific American. – 2005. – Vol. 292. – P. 38–45.
5. Konturek J.W. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer / J.W. Konturek // J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 54. – P. 23–41.
6. Шептулин А.А. Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori*, Любляна, 2012 / А.А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2013. – Т. 23, № 3. – С. 85–88.
7. Bizzozero G. Uber die Schlauchformen Drazen des Magendarmkanalis und die Beziehungen Ihres Epithelis zu dem Oberflachenepithel der Shleimhaut / G. Bizzozero // Arch. Mikr. Anat. – 1893. – Vol.42. – P. 82–125.
8. Salmon H. Uber das Spirillum des Saugetierrnages und Sein Verhalten zu den Bellegzellen / H. Salmon // Zentrabl. fur Bakt. – 1896. – Vol. 19. – P. 433–442.
9. *Helicobacter pylori* – инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: Пособие для врачей / Л.В. Кудрявцева, П.Л. Щербаков, И.О. Иваников, В.М. Говорун. – Москва, 2004. – С. 1–2.
10. Doenges J.L. Spirochaetes in the gastric glands of macacus resus and humans without definite history of related disease / J.L. Doenges // Proc. Soc. Exp. Med. Biol. – 1938. – Vol. 38. – P. 536–538.
11. Freedberg A.S. The presence of spirochetes in human gastric mucosa / A.S. Freedberg, L.E. Barron // Am. J. Dig. Dis. – 1940. – Vol. 7. – P. 443–445.
12. Palmer E.D. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human / E.D. Palmer // Gastroenterol. – 1954. – Vol. 27. – P. 218–220.
13. Historical impact to drive research in peptic ulcer disease / M. Banic, P. Malfertheiner, Z. Babic, et al. // Digestive diseases. – 2011. – Vol. 29. – P. 444–53.
14. Morozov I.A. *Helicobacter pylori* was discovered in Russia in 1974 // Barry Marshall. *Helicobacter pioneers: Firsthand accounts from the scientists who discovered Helicobacters*. – Australia: Blackwell Science Asia. – P. 105–118.
15. Fung W.P. Endoscopic, histological and ultrasructural correlations in chronic gastritis / W.P. Fung, J.M. Papadimitriou, L.R. Matz // Am. J. Gastroenterol. – 1979. – Vol. 71. – P. 269–279.
16. Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis / J.R. Warren, B.J. Marshall // Lancet. – 1983. – № 1 (8336). – P. 1273–1275.
17. Marshall B.J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration / D.J. Marshall, J.R. Warren // Lancet. – 1984. – № 1 (8390). – P. 1311–1315.
18. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis / B.J. Marshall, J.A. Armstrong, G.J. Francis, et al. // Digestion. – 1987. – Vol. 37. – P. 16–30.
19. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori* / B.J. Marshall, C.S. Goodwin, J.R. Warren, et al. // Lancet. – 1988. – Vol. 332, № 8626. – P. 1437–1442.
20. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial / D. Vaira, A. Zullo, N. Vakil, et al. // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146, № 3. – P. 556–563.

21. *Van der Poorten D.* The effectiveness of rifabutin triple therapy for patients with difficult-to-eradicate *Helicobacter pylori* in clinical practice / D. Van der Poorten, P. H. Katelaris // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, № 7. – P. 1537–1542.
22. *Ткач С.М.* Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние проблемы с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач, А.П. Николаева // *Сучасна гастроентерологія.* – 2008. – № 1. – С. 55–61.
23. *H. pylori Study Group of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia.* Second-line rescue therapy with levofloxacin alter *H. pylori* treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients / J.P. Gisbert, F. Bermejo, M. Castro-Fernandez, et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, № 1. – P. 71–76.
24. *Campylobacter pylori und Gastritis-Besiedelungsdichte und Grad der Entzündung.* Semiquantitative und morphometrische Untersuchungen / H. Steiniger, U. Schneider, K. Bartz, B. Simmler // *Leber, Magen, Darm.* – 1989. – Bd. 19. – H. 2. – S. 70–78.
25. *Goodvin C.S.* Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter gen.nov.* as *Helicobacter comb.nov.*, respectively / C.S. Goodvin, J.A. Armstrong, T. Chilvers // *Int. J. Syst. Bacteriol.* – 1989. – Vol. 39. – P. 397.
26. *Pincock S.* Nobel Prize winners Robin Warren and Barry Marshall / S. Pincock // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, № 9495. – P. 1429.
27. *Pyloic campylobacter serology* / B. J. Marshall, D. B. McGeachie, G. J. Francis, et al. // *Lancet.* – 1984. – Vol. 4, № 8397. – P. 281.
28. *Marshall B.J.* Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pylori* associated gastritis / B. J. Marshall, I. Surveyor // *J. Nucl. Med.* – 1988. – Vol. 29. – P. 11–16.
29. *Urea protects Helicobacter (Campylobacter) pylori from the bactericidal effect of acid* / B. J. Marshall, L. Barret, C. Prakash, et al. // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 269–276.
30. *A 20-minute breath test for Helicobacter pylori* / B.J. Marshall, M.W. Plankey, S.R. Hoffman, et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 86. – P. 438–445.
31. *Marshall B.* Oral fluid antibody detection in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / B. Marshall, A. J. Howat, P. A. Wright // *Med. Microbiol.* – 1999. – Vol. 48. – P. 1043–1046.
32. *An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori* / B. Linz, F. Balloux, Y. Moodley, et al. // *Nature.* – 2007. – Vol. 445. – P. 915–918.
33. *Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori – отчет согласительной конференции Маастрихт IV, Флоренция* // *Вестник практического врача.* – 2012. – № 1. Спецвыпуск. – С. 6–22.
34. *Fox J.D.* Enterohepatic *Helicobacter spp.* / J.D. Fox, D.B. Schauer, T. Madstrom // *Current Opinion in Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 17. – S28–S31.
35. *Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht consensus report* // *Gut.* – 1997. – Vol. 41. – P. 8–13.
36. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht 2-2000 consensus report* / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain, et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 167–180.
37. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report* / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'morain, et al. // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P.772–781.
38. *Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV, Florence Consensus Report* / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain, et al. // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 646–664.
39. *Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in Helicobacter pylori strains from patients living in Belgium* / P. Bogaerts, C. Berhin, H. Nizet, et al. // *Helicobacter.* – 2006. – Vol. 11. – P. 441–445.
40. *Graham D.Y.* *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D.Y. Graham, L. Fischbach // *Gut.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1143–1153.
41. *Лавренчук Д.В.* Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на активность процесса в слизистой оболочке у больных хроническим атрофическим гастритом / Д.В. Лавренчук, И.М. Павлович // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* – 2012. – Т. 22, № 5. – С. 30.
42. *Диагностика и лечение инфекции, вызванной Helicobacter pylori: IV Маастрихтское соглашение : Методические рекомендации* / В.А. Исаков. – 2012. – Вып. 2. – С. 4–23.

43. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 87–89.
44. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / под. ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, 2-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2013. – 152 с.
45. Лапина Т.Л. Рациональный выбор эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* / Т.Л. Лапина, Э.Р. Мутигулина, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2013. – Т. 23, № 5, С. 74–80.
46. Циммерман Я.С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции // Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. – С.147–166.
47. Маев И.В. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев // Лечащий врач. Медицинский научно-практический журнал. – Москва : Открытые Системы. – 2014. – № 2. – С. 34–40.
48. Малый В.П. Новое в лечении энтероинвазивных болезней / В.П. Малый, О.В. Гололобова // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 91–96.
49. Rimbara E. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections / E. Rimbara, L.A. Fischbach, D.Y. Graham // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 8. – P. 79–88.
50. Comparison of the eradication rate between 1-nd 2-week bismuth-containing quadruple rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication / J.H. Yoon, G.H. Baik, Y.S. Kim, et al. // Gut Liver. – 2012. – V. 6. – P. 434–439.
51. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice / A.G. McNicholl, A.C. Marin, J. Molina-Infante, et al. // Gut. – 2014. – Vol. – P. 244–249.
52. Пат. 92250 UA МПК (2014) А61К31/00 Засіб для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *Helicobacter pylori* // Казмірчук В.В., Гушилик Б.І., Новицький А.О. та ін.; заявник та патентовласник ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України». – № u201401763; заявл. 24.02.2014; опубл. 11.08.2014. – Бюл. № 15. – 4 с.

**В.В. Казмірчук, І.В. Коровасєва, Б.І. Гушилик, І.М. Довга, В.Ю. Іванник**  
**ВІДКРИТТЯ HELICOBACTER PYLORI – РЕВОЛЮЦІЙНИЙ ЕТАП РОЗВИТКУ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

Стаття присвячена важливому етапу розвитку гастроентерології – відкриттю *Helicobacter pylori*. В ній автори приводять дані всесвітньої літератури щодо виявлення *H. pylori* у слизовій оболонці шлунка та визначення її ролі в етіології гастриту та виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Авторі також розглядають проблеми, що виникають на шляху ерадикації *H. pylori* та вказують на необхідність подальшої розробки ефективних і безпечних засобів лікування запальних захворювань слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*.

**Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, гастроентерологія, ерадикація, гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.

**V.V. Kazmirchuk, I.V. Korovaeva, B.I. Gushilik, I.N. Dolgaya, V.Yu. Ivannik**  
**DISCOVERY OF HELICOBACTER PYLORI IS REVOLUTIONARY STAGE OF GASTROENTEROLOGY**

The article is devoted to an important stage in the development of gastroenterology – the discovery of *Helicobacter pylori*. In this work the authors present the historical aspect of the data of world literature touching finding out *H. pylori* in the gastric mucosa, establishing its role in the etiology of gastritis and peptic ulcer disease of stomach and duodenum. The authors also consider the problems arising up at eradication *H. pylori*, and indicate the need for further development of effective and safe means for the treatment of inflammatory diseases of the mucous membrane of the stomach and duodenal ulcers associated with *H. pylori*.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, gastroenterology, eradication, gastritis, peptic ulcer disease of stomach and duodenum.

Поступила 10.02.16



УДК 578:[577.18:547.913:582.687.21]:57.085.2:616.2-022.6-036.1

*Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.М. Замазій, І.О. Трунова*

*Харківський національний медичний університет*

## **ПОТЕНЦІЮЮЧА ДІЯ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ЧАЙНОГО ДЕРЕВА НА АНТИБІОТИКИ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ЗБУДНИКІВ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ В ДОСЛІДАХ *IN VITRO***

Виявлено, що ефірна олія чайного дерева потенціє протимікробну дію ряду антибіотиків по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* та *Klebsiella pneumoniae*. Її комбінації з ципрофлоксацином, доксицикліном, цефоперазоном та цефтріаксоном можуть бути рекомендовані для подальшого дослідження в якості компонентів лікарських препаратів для місцевого лікування респіраторних інфекцій.

**Ключові слова:** ефірна олія чайного дерева, антибіотики, респіраторні інфекції.

Лікування бактеріальних інфекцій верхніх дихальних шляхів ускладнюється зростаючою резистентністю збудників до антибіотиків і антисептиків медичного призначення [1–5]. Одним із способів попередження цього явища є використання рослинних ефірних олій [6–8]. З урахуванням синергізму дії ефірних олій, антибіотиків і антисептиків на збудники інфекцій слизових оболонок їх протизапальної дії доцільно було дослідити комбінації препаратів з різним механізмом дії з метою попередження формування резистентних штамів мікроорганізмів [9].

Мета дослідження – вивчення ефективності комбінованого застосування ефірної олії чайного дерева, антибіотиків і антисептиків по відношенню до збудників інфекцій верхніх дихальних шляхів у дослідах *in vitro*.

**Матеріал і методи.** Дослідження було проведено на клінічних штамів мікроорганізмів, виділених із носоглотки хворих на гострі захворювання верхніх дихальних шляхів, які знаходилися на лікування в КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 30». В якості тест-культур використовували стандартні штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 5505.

Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків проводили методом дифузії в агар відповідно до Наказу МОЗ України від 05.04.07 р. № 167 [10]. При вивченні сумісної дії олії чайного дерева і антибіотиків спиртового розчин олії чайного дерева в концентра-

ції 70 мкг/мл, або 0,007 об'єм. проц., вносили в агар. Суспензію мікроорганізму в концентрації  $2 \cdot 10^9$  КУО/мл рівномірно розподіляли по поверхні охолодженого агару, після чого розміщували стандартні диски з антибіотиками. Були вивчені комбінації ефірної олії чайного дерева з антибіотиками цефтріаксоном, цефуроксимом, цефоперазоном, цефотаксимом, амоксициліном, доксицикліном, азитроміцином, ципрофлоксацином, офлоксацином і декамтоксиком. Результати оцінювали через 24 год після інкубації в термостаті при 37 °С шляхом вимірювання діаметра зони затримки росту. Отримані результати обробили за допомогою методу варіаційної статистики [11].

**Результати та їх обговорення.** При вивченні мікрофлори носоглотки хворих на респіраторні інфекції було виявлено, що основна роль у даній патології належить умовно-патогенним мікроорганізмам, а саме *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* та *K. pneumoniae*, які характеризувалися резистентністю до двох і більше антибіотиків [12].

При лікування інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів застосовуються ефірні олії евкаліпту, чайного дерева, бергамоту, лаванди, чебрецю завдяки їх антибактеріальній, противірусній, протигрибковій активності [6].

Серед ефективних рослинних ефірних олій завдяки високій активності і широкому спектру протимікробної дії особливу увагу

© Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.М. Замазій, І.О. Трунова, 2016

привернула олія чайного дерева. Автори [9] доказали синергізм дії ефірних олій чайного дерева, гвоздики, герані, м'яти та кропу з декаметоксином на клінічні і стандартні штами *E. coli* та *C. albicans*.

Ефірна олія чайного дерева потенціувала протимікробну дію ципрофлоксацину, доксицикліну, цефоперазону та цефтріаксону по відношенню до всіх досліджених штамів мікроорганізмів (таблиця). Найбільш виражений ефект спостерігався при комбінюванні ефірної олії з ципрофлоксацином по відношенню до

стафілококів і з цефоперазоном – до клебсієл, причому виявили, що аналогічна дія розповсюджується і на клінічні штами бактерій. Азитроміцин і декаметоксин проявили синергізм дії по відношенню до обох видів стафілококів, як стандартних, так і клінічних штамів мікроорганізмів. *S. epidermidis* виявився більш чутливим до комбінацій ефірної олії з доксицикліном, ципрофлоксацином і декаметоксином, а стандартні штами *S. aureus* – до комбінацій з цефоперазоном і цефтріаксоном. По відношенню до клебсієли встановлено також си-

Антибактеріальна активність олії чайного дерева в комбінації з антибіотиками та антисептиком по відношенню до стандартних і клінічних штамів мікроорганізмів за даними методу дифузії в агар (діаметри зон затримки росту, мм)

Вид мікроорганізму	Показники	Препарат				
		азитроміцин	амоксцилін	доксициклін	офлоксацин	ципрофлоксацин
<b>Стандартні штами:</b>						
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Контроль	24,0±0,6	17,0±1,1	26,0±0,6	21,0±1,5	26,0±0,6
	Дослід	29,0±0,6*	17,0±0,6	31,0±0,6*	22,0±0,6	43,0±0,6*
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	Контроль	20,0±0,6	14,0±0,6	13,0±0,6	25,0±0,6	22,0±0,6
	Дослід	25,0±0,6*	15,0±1,0	20,0±1,0*	26,0±0,6	31,0±0,6*
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 5055	Контроль	8,0±0,6	13,0±0,6	17,0±0,6	23,0±1,0	24,0±0,6
	Дослід	10,0±1,0	16,0±0,6	24,0±1,0*	30,0±0,6*	31,0±1,0*
<b>Клінічні штами:</b>						
<i>S. aureus</i> 153	Контроль	20,0±1,0	15,0±0,6	20,0±0,6	18,0±1,0	20,0±0,6
	Дослід	25,0±0,6*	16,0±0,6	25,0±0,6*	19,0±1,0	26,0±0,6*
<i>S. epidermidis</i> 86	Контроль	16,0±0,6	18,0±1,0	12,0±1,0	20,0±0,6	15,0±1,0
	Дослід	20,0±1,0*	20,0±0,6	22,0±0,6*	21,0±0,6	19,0±1,0*
<i>K. pneumoniae</i> 152	Контроль	11,0±1,0	11,0±0,6	0	26,0±0,6	20,0±0,6
	Дослід	12,0±1,5	11,0±1,0	12,0±0,6*	30,0±1,0*	26,0±0,6*

Продовження таблиці

Вид мікроорганізму	Показники	Препарат				
		цефуросим	цефоперазон	цефотаксим	цефтріаксон	декаметоксин
<b>Стандартні штами:</b>						
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Контроль	8,0±0,6	18,0±0,6	8,0±0,6	16,0±1,0	24,0±0,6
	Дослід	9,0±1,2	25,0±1,5*	9,0±0,6	24,0±0,6*	30,0±0,6*
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	Контроль	10,0±0,6	21,0±1,0	16,0±0,6	20,0±1,0	21,0±0,6
	Дослід	12,0±1,5	26,0±1,0*	17,0±0,6	27,0±1,0*	28,0±0,6*
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 5055	Контроль	9,0±0,6	16,0±1,0	11,0±0,6	21,0±0,6	13,0±0,6
	Дослід	10,0±0,6	25,0±0,6*	12,0±1,0	27,0±1,0*	13,0±0,6
<b>Клінічні штами:</b>						
<i>S. aureus</i> 153	Контроль	0	15,0±0,6	0	15,0±0,6	21,0±1,0
	Дослід	0	21,0±0,6*	0	22,0±1,0*	27,0±0,6*
<i>S. epidermidis</i> 86	Контроль	0	18,0±0,6	0	17,0±0,6	18,0±0,6
	Дослід	0	25,0±0,6*	0	24,0±0,6*	25,0±1,5*
<i>K. pneumoniae</i> 152	Контроль	0	11,0±0,6	10,0±1,5	19,0±0,6	10,0±1,0
	Дослід	0	20,0±0,6*	10,0±0,6	25,0±0,6*	10,0±0,6

Примітки. 1. Контроль – активність антибіотиків; дослід – активність комбінації антибіотиків з олією чайного дерева.

2.  $p \leq 0,05$ .

нергізм дії олії чайного дерева з офлоксацином. Потенціюючої дії ефірної олії чайного дерева на амоксицилін, цефуроксим і цефотаксим виявлено не було. Досліджені комбінації препаратів не показали антагонізму ні до жодного штаму бактерій.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що ефірна олія чайного дерева потенціє протимікробний ефект ряду антибіо-

тиків по відношенню до стафілококів і клебсієл – збудників інфекцій верхніх дихальних шляхів. Комбінації ефірної олії чайного дерева з ципрофлоксацином, доксицикліном, цефотаксимом та цефоперазоном можуть бути рекомендовані для подальшого дослідження в якості компонентів лікарських препаратів для місцевого лікування інфекційних процесів верхніх дихальних шляхів.

### Література

1. Бут Г. Антибиотикорезистентность. Взгляд на проблему и пути ее решения / Г. Бут // Газета «Новости медицины и фармации» Антимикробная и противовирусная терапия. – 2008. – № 263 (тематический номер). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6898>
2. Куцик Р.В. Эволюция антибиотикорезистентности стафилококков: глобальная угроза і нові стратегічні напрямки хіміотерапії / Р.В. Куцик, Л.М. Куровець // Матер. XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 1–6 жовтня 2013 р., м. Ялта. – Ялта. – С. 275.
3. Шостакович-Корецкая Л.Р. Проблема антимикробной резистентности в терапии острых респираторных заболеваний у детей / Л.Р. Шостакович-Корецкая // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. 3, № 30. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21925>
4. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis / C. Costelloe, C. Metcalfe, A. Lovering, et al. // BMJ. – 2010. – № 340. – P. 2096.
5. Canton R. Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics / R. Canton, M.I. Morosini // FEMS Microbiol. Rev. – 2011. – Vol. 35, № 5. – P. 977–991.
6. Гребова Л.П. Профилактика и комплексная терапия ОРВИ: эффективность ингаляционного воздействия натуральных эфирных масел / Л.П.Гребова, Г.А. Бесараб, Е.И. Лобанова // Болезни органов дыхания. – 2013. – № 1. Режим доступа: <http://con-med.ru/magazines/respiratory/213618/213615/>
7. Essential oils, a new horizon in combating bacterial antibiotic resistance / P.S. Yap, B.C. Yip, H.C. Ping, S.H. Lim // Open. Microbiol. J. – 2014. – Vol. 7, № 8. – P. 6–14.
8. Potential of rosemary oil to be used in drug-resistant infections / S. Luqman, G.R. Dwivedi, M.P. Darokar, et al. // Altern. Ther. Health. Med. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 545–549.
9. Вовк І.М. Мікробіологічне обґрунтування комбінованого застосування ефірних олій та декаметоксину для лікування запальних процесів слизової оболонки / І.М. Вовк, З.М. Прокопчук // Матер. XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, 1–6 жовтня 2013 р., м. Ялта. – Ялта. – С. 235.
10. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К., 2007. – 52 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Медицина, 1999. – 363 с.
12. Антибіотикорезистентність збудників гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів / В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко та ін. // Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика: міжнар. наук.-практ. конф., 6–7 лютого 2015 р., м. Одеса: тези доп. – Одеса, 2015. – С. 198–201.

**Н.И. Коваленко, В.Л. Ткаченко, Т.Н. Замазий, И.А. Трунова**

#### **ПОТЕНЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ЧАЙНОГО ДЕРЕВА НА АНТИБИОТИКИ ПО ОТНОШЕНИЮ К ВОЗБУДИТЕЛЯМ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ОПЫТАХ *IN VITRO***

В ходе исследования обнаружено, что эфирное масло чайного дерева потенцирует противомикробное действие ряда антибиотиков по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Klebsiella pneumoniae*. Ее комбинации с ципрофлоксацином, доксициклином, цефоперазоном и цефтриаксоном могут быть рекомендованы для дальнейшего исследования в качестве компонентов лекарственных препаратов для местного лечения респираторных инфекций.

**Ключевые слова:** эфирное масло чайного дерева, антибиотики, респираторные инфекции.

*N.I. Kovalenko, V.L. Tkachenko, T.M. Zamazii, I.O. Trunova*

**POTENTIATING EFFECT OF THE TEA TREE ESSENTIAL OIL ON ANTIBIOTICS TOWARDS CAUSATIVE AGENTS OF RESPIRATORY INFECTIONS IN EXPERIMENTS IN VITRO**

It was found that the essential oil of *Melaleuca alternifolia* showed the potentiation of the antimicrobial action of some antibiotics against the *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Klebsiella pneumoniae*. Its combination with ciprofloxacin, doxycycline, cefoperazone and ceftriaxone can be recommended for further study as components of drugs for the local treatment of respiratory infections.

**Key words:** *tea tree essential oil, antibiotics, respiratory tract infections.*

*Поступила 04.12.15*

УДК 615.015;615.033.1.543:615.2/3.615.349

*О.С. Лалыменко, М.Я. Кудря, Л.Е. Никишина,  
И.В. Завгородний\*, А.С. Шаламай\*\**

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского  
НАМН Украины», г. Харьков*

*\* Харьковский национальный медицинский университет*

*\*\* ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев*

### **ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОКИНЕТИКИ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА, ПРОИЗВОДНОГО ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ, ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ**

Изучена токсикокинетика сукцинатсодержащего антидиабетического средства  $\beta$ -фенилэтиламида 2-оксисукцинаниловой кислоты ( $\beta$ -ФЭА-ОСАК) и его метаболитов 2-гидроксибензилсукцинамида (2-ГФСА) и  $\beta$ -фенилэтилсукцинамида ( $\beta$ -ФЭСА) в условиях однократного внутрижелудочного введения субстанции  $\beta$ -ФЭА-ОСАК в дозе 100 мг/кг массы тела крысам-самцам. Количественное определение исследуемых соединений в плазме крови животных проведено с использованием разработанного нами метода высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием. Установлено, что соединения идентифицируются в плазме крови через 30 мин, средняя максимальная концентрация  $\beta$ -ФЭСА выше по сравнению с  $\beta$ -ФЭА-ОСАК и 2-ГФСА, соединения длительно циркулируют в системном кровотоке, наиболее длительный период полувыведения имеет  $\beta$ -ФЭСА, процессы биотрансформации  $\beta$ -ФЭА-ОСАК несколько преобладают над его экскрецией.

**Ключевые слова:** антидиабетическое средство, токсикокинетика, хроматографический анализ.

Как известно, хемобиокинетика (токсикокинетика) изучает взаимодействие между ксенобиотиками и биологической системой на уровне определенной концентрации чужеродного соединения во внутренней среде организма. Изучение особенностей токсикокинетики конкретного соединения способствует более тонкому и точному анализу закономерностей поступления, распределения, биотрансформации, элиминации экзогенного химического соединения и представляет несомненный интерес для профилактической токсикологии [1].

Исследование кинетических параметров ксенобиотика, в том числе и лекарственного средства в организме, является сложной задачей. В настоящее время в подобных

исследованиях ограничиваются определением общих механизмов кинетического процесса и основных токсикокинетических параметров.

Важным этапом изучения ксенобиотиков является определение количественных характеристик процессов абсорбции, распределения и элиминации. Процессы, происходящие в организме с ксенобиотиками, в том числе с лекарственными средствами, характеризуются рядом токсикокинетических параметров:  $C_{max}$  – максимальная концентрация соединения в биологическом субстрате;  $AUC_{0-t}$  – площадь под токсикокинетической кривой зависимости концентрации ксенобиотика от времени влияния с момента введения соединения в организм до последней точки

© О.С. Лалыменко, М.Я. Кудря, Л.Е. Никишина и др., 2016

отбора проб;  $Cl$  – общий клиренс – параметр, соответствующий определенному объему тест-ткани, который освобождается от ксенобиотика в единицу времени;  $T_{1/2}$  – период полувыведения, то есть время элиминации из организма половины введенной дозы соединения, соответствует времени уменьшения в два раза концентрации ксенобиотика в плазме крови на участке моноэкспоненциального снижения плазменного уровня введенного вещества;  $K_{el}$  – константа скорости элиминации, характеризует скорость выведения препарата из организма путем экскреции и биотрансформации [2].

Для изучения токсикокинетики лекарственных средств необходимо наличие аналитических методик количественного определения их в биологических субстратах, которые базируются на современных инструментальных методах исследований и имеют высокую чувствительность и селективность [3].

Немаловажное значение в понимании характера кинетики распределения ксенобиотика имеет выбор кинетической модели, позволяющей получить более полную характеристику скорости парциальных процессов, данные о количественном содержании вещества или некоторых его метаболитов во времени, а также оценить вариабельность токсикокинетических профилей в зависимости от различных видов воздействия ксенобиотика на организм [4].

Выбранное для исследования антидиабетическое средство  $\beta$ -фенилэтиламин 2-оксисукцинаниловой кислоты ( $\beta$ -ФЭА-ОСАК) имеет широкий спектр фармакологического действия: антигипергликемическое, антиоксидантное, способность стимулировать регенерацию и секреторную функцию панкреатических  $\beta$ -клеток, защищать их от деструкции диабетогенными факторами, тормозить развитие диабетических микро- и макроангиопатий в условиях относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности [5].

Следует учитывать, что попавшие в организм чужеродные соединения, к которым относятся и лекарственные средства, подвергаются метаболическому превращению с образованием реакционноспособных соединений, которые, как правило, быстро элиминируются из организма, однако могут вызывать разнонаправленные биологические эффекты в том числе и токсические [6].

Согласно теории метаболизма, в первую фазу метаболического превращения  $\beta$ -ФЭА-ОСАК могут образовываться такие активные метаболиты, как 2-гидроксифенилсукцин-амид (2-ГФСА) и  $\beta$ -фенилэтилсукцинамид ( $\beta$ -ФЭСА).

В настоящее время проводится активная работа по внедрению антидиабетического средства  $\beta$ -ФЭА-ОСАК в производство, в связи с чем целесообразным является углубленное изучение особенностей его токсикокинетики с последующей разработкой методов биологического мониторинга в условиях производственного выпуска этого средства.

Целью данного исследования было определение токсикокинетических параметров антидиабетического средства с помощью разработанного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в условиях однократного внутрижелудочного поступления соединения в организм животных.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на нелинейных белых крысах-самцах массой тела 200–240 г, которых содержали в условиях вивария в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001) на обычном сбалансированном рационе и свободном доступе к воде [7]. Особенности токсикокинетики изучены в условиях однократного внутрижелудочного введения водной эмульсии субстанции  $\beta$ -ФЭА-ОСАК с твин-80 в дозе 100 мг/кг массы тела. Проведено количественное определение плазменных концентраций  $\beta$ -ФЭА-ОСАК и его метаболитов 2-ГФСА,  $\beta$ -ФЭСА в дискретные временные интервалы: через 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 24 и 48 часов после введения соединения. Концентрацию исходного соединения и его метаболитов в плазме крови крыс определяли с помощью разработанной нами биоаналитической методики ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1260 (США) со спектрофотометрическим детектором, колонкой стальной размером 250×4,0 мм, заполненной фазой Nucleosil 100-5 C18. Подвижная фаза состоит из буферного раствора ацетонитрила и метанола в соотношении 5:28:67 при  $pH=2,3$ . Измерения проводят при температуре колонки 40 °С, скорости подвижной фазы 1,0 мл/мин, детектирование – при длине волны 210 нм.

Подготовка проб плазмы крови животных включает этап термоденатурации аликвот

плазмы крови на водяной бане в течение 5 мин при +70 °С, ферментативную деконъюгацию метаболитов β-ФЭА-ОСАК в течение 1 ч при +37 °С и осаждение протеинов плазмы крови раствором ацетонитрила с последующим хроматографированием проб, идентификацией и количественным определением исследуемых соединений.

Для расчета концентраций β-ФЭА-ОСАК/ метаболитов в пробах плазмы крови подопытных животных использовали метод внутреннего стандарта, в качестве которого выбран нипагин (метилвый эфир парагидроксibenзойной кислоты).

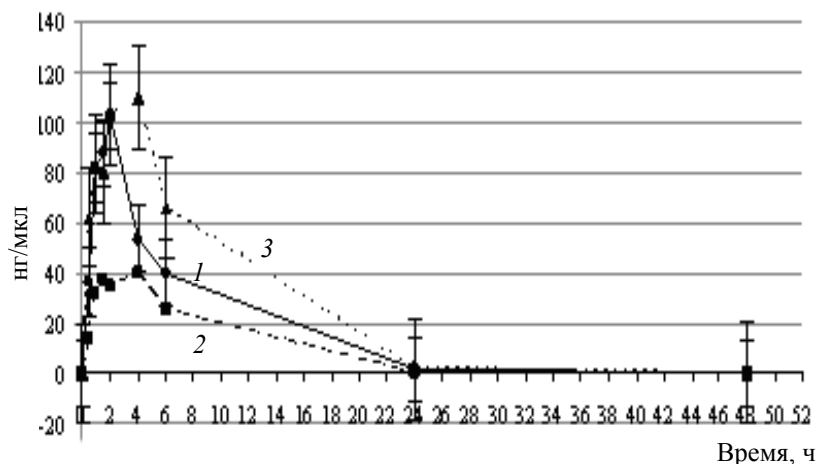
Кинетические параметры β-ФЭА-ОСАК определены на основании смешанного линейно-логарифмического метода статистических моментов. При этом рассчитывали длительность периода полувыведения соединений ( $T_{1/2}$ ) как натуральный логарифм  $\ln 2/k_{el}$ ; константу скорости элиминации ( $K_{el}$ ), оцениваемую по угловому коэффициенту конечного моноэкспоненциального участка токсикокинетической кривой, описанного с помощью нелинейного регрессионного анализа; площадь под токсикокинетической кривой ( $AUC_{0-t}$ ) начиная с нулевого значения времени до времени отбора последнего образца плазмы крови с помощью метода трапеций; общий клиренс ( $Cl_t$ ), а также время достижения максимальной концентрации β-ФЭА-ОСАК/метаболитов ( $C_{max}$ ) в плазме крови. После проведения логарифмического преобразования основных токсикокинетических параметров значения анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) [8]. Для всех токсикокинетических

показателей рассчитывали следующие параметры дескриптивной статистики: среднее арифметическое значение ( $\bar{X}$ ), стандартное отклонение среднего ( $SD$ ), стандартную ошибку средней величины ( $S_{\bar{X}}$ ), коэффициент вариации ( $CV$ ). Фактический материал обрабатывали методами вариационной статистики с определением параметрических и непараметрических критериев.

**Результаты и их обсуждение.** Процессы, происходящие с поступившими в организм ксенобиотиками, в том числе и лекарственными средствами, характеризуются, как известно, рядом кинетических параметров, которые дают возможность определить зависимость экзогенного воздействия ксенобиотика от времени и пути поступления его в организм. Плазма крови при этом обеспечивает равномерное распределение соединения по тканям всего организма, в связи с чем именно этот биосубстрат считается наиболее адекватным при оценке кинетических характеристик [4].

В результате проведенных исследований выявлены усредненные токсикокинетические профили зависимости концентрации β-ФЭА-ОСАК, 2-ГФСА и β-ФЭСА в плазме крови подопытных животных от времени наблюдения. Соответствующие данные представлены на рисунке.

Анализ приведенных на рисунке основных токсикокинетических профилей показал, что β-ФЭА-ОСАК и два его метаболита идентифицируются в плазме крови крыс уже через 30 мин, их концентрации возрастают в первые 2 часа после внутрижелудочного введения. После этого концентрации исследуемых сое-



Усредненные токсикокинетические профили β-ФЭА-ОСАК (1), его метаболитов 2-ГФСА (2) и β-ФЭСА (3) в плазме крови крыс после однократного внутрижелудочного введения субстанции β-ФЭА-ОСАК в дозе 100 мг/кг массы тела ( $n=5$ ;  $\bar{X} \pm SD$ )

динений снижаются, и через 48 часов исходное соединение и продукты его биотрансформации практически не определяются в плазме крови.

Далее определены основные параметры токсикокинетики субстанции  $\beta$ -ФЭА-ОСАК и его метаболитов, которые представлены в таблице.

*Токсикокинетические параметры  $\beta$ -ФЭА-ОСАК и его метаболитов в плазме крови крыс, n=5*

Показатель	$C_{max}$ , нг/мкл	$T_{1/2}$ , ч	$K_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	Cl, л·ч <sup>-1</sup>	AUC <sub>0-48</sub> , нг/(мкл·ч)
<b><math>\beta</math>-ФЭА-ОСАК</b>					
$\bar{X}$	102,8	5,1	0,1536	0,04	796,4
$S_{\bar{X}}$	8,6	0,91	0,024	0,008	208,4
CV, %	18,8	40,4	35,5	45,5	58,4
<b>2-ГФСА</b>					
$\bar{X}$	39,9	5,2	0,1422	0,094	317,9
$S_{\bar{X}}$	4,6	0,76	0,016	0,016	88,7
CV, %	25,7	32,6	25,2	39,3	62,3
<b><math>\beta</math>-ФЭСА</b>					
$\bar{X}$	109,7	7,5	0,1086	0,03	1236,2
$S_{\bar{X}}$	11,5	1,2	0,03	0,008	278,5
CV, %	23,4	36,1	54,4	65,5	50,4

Как видно из таблицы, средняя максимальная концентрация  $\beta$ -ФЭА-ОСАК достигает пикового уровня через 2 часа после введения. Вместе с тем, метаболиты в плазме крови распределяются диспропорционально: количественные уровни метаболита  $\beta$ -ФЭСА в плазме крови значительно превышают концентрацию 2-ГФСА на протяжении всего срока наблюдения.

При оценке параметра, который характеризует длительность выведения из организма исследуемых соединений ( $T_{1/2}$ ), следует отметить, что для  $\beta$ -ФЭА-ОСАК и одного из его метаболитов – 2-ГФСА значения  $T_{1/2}$  находятся приблизительно на одном уровне, а для  $\beta$ -ФЭСА этот параметр на 47 % больше. Полученные значения  $T_{1/2}$  для исследуемых веществ свидетельствуют об относительно медленном выведении их из организма. Поскольку почечной фильтрации подвергаются только не связанные с протеинами плазмы крови лекарственные средства [10], можно предположить, что изучаемым соединениям свойственна достаточно сильная связь с белками плазмы крови и их элиминация из плазмы в большей степени осуществляется благодаря экстраренальному клиренсу. Относительно высокое значение  $T_{1/2}$  для  $\beta$ -ФЭСА по сравнению с  $\beta$ -ФЭА-ОСАК и другим метаболитом – 2-ГФСА свидетельствует о

продолговании времени циркуляции данного соединения в кровотоке и возможно более высоком сродстве к альбуминам плазмы крови.

При анализе средних значений площади под токсикокинетической кривой AUC<sub>0-48</sub> установлено, что наибольшее значение площади наблюдается у  $\beta$ -ФЭСА, что, очевидно,

связано с пролонгацией периода его выведения и более длительным пребыванием в системном кровотоке. Наименьшее значение данного показателя отмечено у другого метаболита – 2-ГФСА по сравнению с показателями  $\beta$ -ФЭА-ОСАК и  $\beta$ -ФЭСА, что, по видимому, обусловлено низким значением площади под токсикокинетической кривой и соответственно более высоким уровнем системного клиренса (таблица).

Для описания динамики концентрации соединения в сыворотке/плазме крови используют математические модели фармако/токсикокинетики. При этом в качестве единиц системы-организма выделяют условные показатели – камеры (компарменты), являющиеся частью системы, в которой равномерно распределен ксенобиотик. После распределения в объеме камеры концентрация ксенобиотика постепенно снижается при участии двух процессов: биотрансформации и экскреции. Оба процесса объединены и описываются с помощью  $k_{el}$  – константы скорости элиминации, которая характеризует скорость выведения ксенобиотика из организма путем биотрансформации или экскреции [9]. Нам установлено, что наибольшее среднее значение константы скорости элиминации имеет место у исходного соединения в сравнении с аналогичным показателем для его мета-



болитов, наименьшее значение  $k_{el}$  отмечено у метаболита  $\beta$ -ФЭСА.

Необходимо учитывать, что любой ксенобиотик, попадая в организм, сначала поступает в кровь/плазму, а потом из нее переходит в другие органы и ткани, то есть в организме существуют два потока распределения [10]. Исходя из этого, следует отметить, что в данном случае первые два часа преобладает поступление  $\beta$ -ФЭА-ОСАК в плазму крови, спустя 2–3 часа происходит постепенное метаболическое преобразование, о чем свидетельствует возрастание количественных уровней его метаболитов в плазме крови с последующим выведением соединений из организма.

Таким образом, полученные результаты показали, что ведущую роль в элиминации  $\beta$ -ФЭА-ОСАК играют, по-видимому, процессы его биотрансформации, которые несколько преобладают над процессами экскреции неизмененного соединения в условиях однократного внутрижелудочного поступления в организм.

#### Выводы

1. Разработан селективный, чувствительный метод количественного и качественного

определения антидиабетического средства  $\beta$ -фенилэтиламида 2-оксисукцинаниловой кислоты /его метаболитов в плазме крови крыс на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии.

2. Установлено, что в условиях однократного внутрижелудочного введения антидиабетического средства в организм крыс в дозе 100 мг/кг массы тела происходит быстрое поступление и относительно длительная циркуляция соединения и продуктов его биотрансформации в системном кровотоке, наиболее выраженная у одного из его метаболитов, о чем свидетельствуют относительно высокие значения  $T_{1/2}$ , площади под токсикокинетической кривой  $AUC_{0-48}$  на фоне замедленного клиренса исходного соединения.

3. Процессы биотрансформации изученного антидиабетического средства несколько превалируют над его экскрецией, на что указывает увеличение константы скорости элиминации ( $k_{el}$ ) на фоне относительно низких значений системного клиренса, а также удлинение времени достижения средних максимальных концентраций метаболитов по сравнению с основным соединением.

#### Литература

1. Соловьев В.Н. Фармакокинетика / В.Н. Соловьев, А.А. Фирсов, В.А. Филлов. – Москва: Медицина, 1980. – 424 с.
2. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология: монография / Н.Я. Головенко. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
3. Стыскин Е.Л. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография / Е.Л. Стыскин, Л.Б. Ициксон, Е.В. Брауде. – Москва: Медицина, 1986. – 205 с.
4. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: спец. выпуск серии Рациональная фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. – Москва: Литтерра, 2005. – 288 с.
5. Горбенко Н.І. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсукциналу в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень (експериментальне дослідження): автореф. дис. ... докт. біол. наук : 14.01.14 / Горбенко Н.І.; Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України. – Харків, 2004. – 36 с.
6. Пиотровски Е. Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии / Е. Пиотровски. – Москва: Медицина, 1976. – 194 с.
7. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
8. Воробьев Д.В. Математическое моделирование фармакокинетических процессов при применении микроэлементных препаратов при гипозементозах / Д. В. Воробьев // Биологические науки. – 2011. – № 11. – С. 402–406.
9. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. – Москва: ГЭОТАР Медицина, 2002. – 200 с.
10. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Г. Кукес, А.К. Стародубцев. – 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР Медицина, 2006. – 944 с.

**О.С. Лалименко, М.Я. Кудря, Л.Е. Нікішина, І.В. Завгородній, А.С. Шаламай**  
**ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОКІНЕТИКИ АНТИДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ПОХІДНОГО**  
**БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ**  
**ВВЕДЕННІ ЩУРАМ**

Вивчено токсикокінетику сукцинатвмісного антидіабетичного засобу  $\beta$ -фенілетиламіду 2-оксисукцинанілової кислоти ( $\beta$ -ФЕА-ОСАК)/його метаболітів 2-гідроксифенілсукцинамиду (2-ГФСА) та  $\beta$ -фенілетилсукцинамиду ( $\beta$ -ФЕСА) в умовах одноразового внутрішньошлункового введення субстанції  $\beta$ -ФЕА-ОСАК в дозі 100 мг/кг маси тіла щурів-самців. Кількісне визначення досліджуваних сполук у плазмі крові щурів-самців проведено з використанням розробленого нами методу високоефективної рідинної хроматографії зі спектрофотометричним детектуванням. Встановлено, що сполуки ідентифікуються в плазмі крові вже через 30 хв, середня максимальна концентрація  $\beta$ -ФЕСА вище в порівнянні з  $\beta$ -ФЕА-ОСАК та 2-ГФСА, сполуки тривало циркулюють у системному кровотоці, найбільш тривалий період напіввиведення має  $\beta$ -ФЕСА, процеси біотрансформації  $\beta$ -ФЕА-ОСАК децю переважають над його екскрецією.

**Ключові слова:** антидіабетичний засіб, токсикокінетика, хроматографічний аналіз.

**O.S. Lalimenko, M.Ya. Kudria, L.Ye. Nikishina, I.V. Zavgorodnii, A.S. Shalamay**  
**PECULIARITIES OF TOXICOKINETICS ANTIDIABETIC DRUG OF SUCCINIC ACID DERIVATIVE**  
**WITH A SINGLE INTRAGASTRIC ADMINISTRATION IN RATS**

Has been studied a toxicokinetics antidiabetic drug of succinic acid derivative  $\beta$ -phenylethylamide-2-oxysuccinatic acid ( $\beta$ -PhEA-OSA)/ metabolites 2-hydroxyphenylsuccinamide (2-HPhSA) and  $\beta$ -phenylethylsuccinamide ( $\beta$ -PhESA) in a single intragastric administration of substance  $\beta$ -PhEA-OSA 100 mg / kg in male rats. Quantification of test compounds in blood plasma of male rats was conducted using our method of high performance liquid chromatography (HPLC) with spectrophotometric detection. It has been found that the compounds are identified in plasma after 30 minutes, an average maximum concentration of  $\beta$ -PhESA higher than the  $\beta$ -PhEA-OSA and 2-HPhCA compounds continuously circulate in the systemic blood circulation, the longest period of semiremoval has  $\beta$ -PhESA the processes biotransformation of  $\beta$ -PhEA-OSA prevail a little over its excretion.

**Key words:** antidiabetic drug, toxicokinetics, chromatographic analysis.

Поступила 17.02.16

УДК 616.15-018.5-092.9-099:543.395

*І.Г. Максимова**Харківський національний медичний університет***ВПЛИВ СУМІШЕЙ ІМІДАЗОЛІНІВ НА ЕЛЕКТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ  
МЕМБРАН КЛІТИН КРОВІ ЩУРІВ**

Електрофізичним методом визначено електричні параметри мембран клітин крові щурів на 30-ту добу впливу промислових хімічних забруднювачів довкілля – сумішей імідазолінів для всебічного розкриття біохімічних механізмів мембранотропної дії. Суміші імідазолінів з алкільними радикалами  $C_{7-9}$  і  $C_{9-15}$  у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> викликають зниження електричної ємності та активного опору клітинних мембран. Тривала інтоксикація організму щурів сумішами імідазолінів більш суттєво змінює електричну ємність, ніж активний опір, що може бути пов'язане з додатковою поляризацією головок ліпідів у бішарі мембран клітин крові. Виявлені зміни є однією з патогенетичних ланок біохімічних механізмів мембранотропної дії сумішей імідазолінів, що необхідно враховувати при розробленні засобів їх корекції.

**Ключові слова:** суміші імідазолінів, щури, клітинні мембрани, електрична ємність, електричний опір.

Однією з центральних проблем сучасної медицини є розкриття біохімічних механізмів розвитку патологічних процесів при дії на організм ксенобіотиків [1, 2]. До числа останніх відносяться суміші імідазолінів, які за фізико-хімічними властивостями та особливостями будови молекул належать до групи катіонних поверхнево-активних речовин [3–5]. Як відомо, перш ніж потрапити в органи, тканини та клітини організму, ксенобіотики взаємодіють з клітинними мембранами, викликаючи різного роду біологічні ефекти. У цьому зв'язку першочерговим завданням при розкритті механізмів їх дії є оцінка впливу на первинні мішені їх атаки – клітинні мембрани. Слід відзначити, що значним пошкодженням піддаються, перш за все, мембрани клітин крові, які останнім часом розглядають як універсальні моделі для вивчення мембранотропних ефектів ксенобіотиків.

Мембранотропні ефекти сумішей імідазолінів, дані щодо їх впливу на електричні параметри мембран клітин крові за умови, що вплив на організм довготривалий, вивчено недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для всебічного розкриття механізмів дії та розроблення засобів їх корекції. З точки зору електричних властивостей зразки крові можна розглядати як комплексну тривірневу макроструктуру, електрична провідність якої

визначається на 70 % присутніми в плазмі крові солями (перший рівень), на 25 % – білками плазми (другий рівень) та на 5 % – клітинами крові (третій рівень) [6]. Таку макроструктуру можна представляти як паралельний ланцюг з ємності та резистора (опору) і використовувати для опису моделей біологічних об'єктів. Особливістю такої моделі є те, що її діелектричні (ізоляційні) властивості визначаються саме третім, клітинним (фактично мембранним) рівнем, а йонна провідність – першим (сольовим) і другим (білковим) рівнями.

Метою роботи було визначення ємності й опору мембран клітин крові щурів за умов тривалої дії імідазолінвмісних органічних сумішей у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub>.

**Матеріал і методи.** У роботі використано зразки сумішей імідазолінів з алкільними радикалами  $C_{7-9}$  (СІМ7–9) і  $C_{9-15}$  (СІМ9–15). Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії WAG масою 180–220 г. Утримання і маніпуляції над тваринами виконували відповідно до основних принципів у сфері біоетики. Тварин піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами сумішей щоденно одноразово протягом 30 діб у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Середньолетальні дози (ДЛ<sub>50</sub>) становили: для СІМ7–9 – 1,8 г/кг; СІМ9–15 – 5,0 г/кг

© І.Г. Максимова, 2016

маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Зразки крові досліджували через 30 діб після початку експерименту. В кожній групі було по 15 тварин. Тварин декапітували, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію. Для вимірювання ємності і активного опору зразка крові використовували міст змінного струму на частоті 1 кГц, який реалізує метод порівняння зі зразковими ємністю та опором [6]. Підключення здійснювали каліброваними проводами, з'єднуючими титанові пластини плоского конденсатора, між якими знаходилася досліджувана кров. Клітини крові виконували функції діелектрика. Площа пластин такого конденсатора і відстань між ними забезпечували об'єм крові, що дорівнював 6 см<sup>3</sup>. Оскільки ємність конденсатора з плоскими пластинами дорівнює  $C = \epsilon_0 \epsilon S/d$ , де  $\epsilon_0$  – електрична постійна;  $\epsilon$  – відносна діелектрична проникність діелектрика,  $S = \text{const}$ ,  $d = \text{const}$ , то будь-яка зміна  $\epsilon$  лінійно пов'язана зі зміною ємності.

Отримані цифрові дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента та критерію Манна–Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** На 30-ту добу дії СІМ7-9 та СІМ9-15 у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> спостерігалася погіршення діелектричних властивостей мембран клітин крові щурів, яке виражалася через статистично значуще ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем зниження ємності відповідно на 19 і 15 % (таблиця).

тично значущим порівняно з контролем зменшенням активного опору для СІМ7–9 та СІМ9–15 у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> відповідно на 8 і 7 % ( $p < 0,001$  і  $p = 0,006$ ), таблиця. Вплив СІМ7–9 у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> призводив до зниження ( $p = 0,007$ ) опору лише на 6 %. Що стосується СІМ9–15 у цій дозі, то зменшення показника було статистично недостовірним ( $p = 0,13$ ).

Слід зазначити, що відносна зміна діелектричної проникності (співвідношення різниці між контрольним значенням ємності і дослідним до контрольного, помножене на 100 %) за умов впливу СІМ7–9 та СІМ9–15 у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub> становило відповідно 19,2 та 6,1 %, а у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> – 13,2 та 11,2 %. Відносна зміна активного опору мембран клітин крові щурів при дії СІМ7–9 та СІМ9–15 становила відповідно 10,5 та 5,9 % у випадку дози 1/10 ДЛ<sub>50</sub>; 5,9 та 3,2 % – у випадку дози 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Ці розрахунки переконливо свідчать про те, що тривалий пероральний вплив сумішей імідазолінів більш суттєво погіршує електричну ємність мембран клітин крові щурів, ніж активний опір. Зниження електричної ємності може бути пов'язано з додатковою поляризацією головок ліпідів у бішарі мембран клітин крові. Така деполіаризація, за даними [7], є цілком можливою, оскільки рідинно-кристалічна структура ліпідів припускає появу п'єзоефекту внаслідок структурного зміщення, скручування або конформаційної деформації подібних мембранних молекул [8]. На цьому тлі незначне зростання іонної провідності мембран клітин крові за умов дії досліджуваних сумішей, можливо, пов'язано

*Електричні параметри мембран клітин крові у щурів на 30-ту добу впливу сумішей імідазолінів в дозі ДЛ<sub>50</sub> (n=15; Me [25%; 75%] або M±s)*

Показник	Контроль	СІМ7–9		СІМ9–15	
		1/10	1/100	1/10	1/100
Електрична ємність, пФ	46,3 [44,8; 49,5]	37,4±4,12 p<0,001	38,6 [36,6; 42,8] p<0,001	39,2±3,88 p<0,001	40,3 [38,3; 45,5] p=0,004
Опір, Ом	335,2 [316,3; 349,4]	308,1 [267,2; 329,4] p<0,001	315,0±19,54 p=0,007	310,4 [290,4; 335,6] p=0,006	325,3 [314,2; 337,2] p=0,13

*Примітка.* p – рівень значущості порівняно з контролем.

Така сама динаміка змін цього параметра, але менш виразна, визначалася й для дози 1/100 ДЛ<sub>50</sub>: зниження становило 17 % для СІМ7-9 ( $p < 0,001$ ) та 13 % для СІМ9-15 ( $p = 0,004$ ).

Тривала дія сумішей імідазолінів у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> супроводжувалася також підвищенням іонної провідності мембран клітин крові щурів. Це підтверджувалося статис-

з хімічним «струшуванням» позитивних іонів з адсорбційного шару мембран. У цілому виявлене порушення електричних параметрів мембран клітин крові щурів при тривалій дії органічних сумішей імідазолінів є фактором ризику змін ефектів поверхневого натягу, параметрів силового поля та електростатичного потенціалу, які спряжені з флуктуацією пи-

томої площі 1 товщиною мембрани, що неминуче призводить до їх структурно-функціональних порушень.

#### Висновки

1. Суміші імідазолінів на 30-ту добу дії у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> сприяють погіршенню електричних параметрів мембран клітин крові щурів, що підтверджується зниженням їх електричної ємності й активного опору.

2. Тривала інтоксикація організму щурів сумішами імідазолінів більш суттєво погіршує електричну ємність, ніж активний опір, що пов'язане з додатковою поляризацією головок ліпідів у бішарі мембран клітин крові щурів.

3. Виявлене зниження електричної ємності й активного опору клітинних мембран

в організмі щурів за умов тривалого впливу сумішей імідазолінів є суттєвою причиною виникнення в них структурно-функціональних розладів.

4. Зміни електричних параметрів клітинних мембран є однією з патогенетичних ланок біохімічних механізмів мембранотропної дії суміші імідазолінів, що необхідно враховувати при розробленні засобів їх корекції.

#### Перспективи подальших досліджень.

Погіршення електричних параметрів клітинних мембран за умов тривалого впливу суміші імідазолінів може стати причиною порушення їх в'язкості, іонної проникності, ліпід-ліпідних та ліпід-білкових взаємодій, що є предметом наступного етапу досліджень.

#### Література

1. Аманжол И.А. Реакция организма на воздействие вредных производственных факторов: оценка профессионального риска / И.А. Аманжол, З.Т. Мухаметжанова, Д.С. Абитаев. – Lambert Academic Publishing, 2013. – 116 с.

2. Ксенобіотики: накопичення, детоксикація та виведення з живих організмів / Б.О. Цудзевич, О.Б. Столяр, І.В. Калініна, В.Г. Юкало. – Тернопіль: Видавництво ТНТУ ім. І. Пулюя, 2012. – 384 с.

3. Vajpai D. Fatty imidazolines, chemistry, synthesis, properties and their industrial application / D. Vajpai, V.K. Tyagi // J. Oleo Science. – 2006. – Vol. 55, № 7. – P. 319–329.

4. Эколого-гигиеническая характеристика азотсодержащих поверхностно-активных веществ как загрязнителей водоемов / В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, С.А. Стеценко и др.; под ред. В.И. Жукова. – Харьков: Торнадо, 2000. – 180 с.

5. Tyagi R. Imidazoline and its derivatives: an overview / R. Tyagi, V.K. Tyagi, S.K. Pandey // J. Oleo Science. – 2007. – Vol. 56, № 5. – P. 211–222.

6. Изменения электрических параметров клеточных мембран биологических тканей при механических факторных влияниях / В.В. Бойко, П.Н. Замятин, В.И. Жуков и др. // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 5 (56). – С. 9–12.

7. Meyer B. Robert. Piezoelectric effects in liquid crystals / B. Meyer Robert // Physical review letters. – 1969. – Vol. 22, № 18. – P. 212–215.

8. Динамика деформационных трансформаций внутриклеточных мембран при экспериментальном моделировании травматических повреждений печени крыс / В.В. Бойко, П.Н. Замятин, О.Ф. Невзоров и др. // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 3 (60). – С. 61–66.

#### И.Г. Максимова

#### ВЛИЯНИЕ СМЕСЕЙ ИМИДАЗОЛИНОВ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МЕМБРАН КЛЕТОК КРОВИ КРЫС

Электрофизическим методом определены электрические параметры мембран клеток крови крыс на 30-е сутки влияния промышленных химических загрязнителей окружающей среды – смесей имидазолинов для всестороннего раскрытия биохимических механизмов их мембранотропного действия. Смесей имидазолинов с алкильными радикалами C<sub>7-9</sub> и C<sub>9-15</sub> в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ<sub>50</sub> вызывают снижение электрической емкости и активного сопротивления клеточных мембран. Длительная интоксикация организма крыс смесями имидазолинов более существенно изменяет электрическую емкость, чем активное сопротивление, что может быть связано с дополнительной поляризацией головок липидов в бислое мембран клеток крови. Выявленные изменения являются одним из патогенетических звеньев биохимических механизмов мембранотропного действия смесей имидазолинов, что необходимо учитывать при разработке способов их коррекции.

**Ключевые слова:** смеси имидазолинов, крысы, клеточные мембраны, электрическая емкость, электрическое сопротивление.

**I.G. Maksimova**

**INFLUENCE OF IMIDAZOLINE MIXTURES ON ELECTRICAL PARAMETERS OF MEMBRANES OF RATS' BLOOD CELLS**

Electrical parameters of cell membranes of the rats' blood on the 30th day of intake of the the industrial chemical pollutants of the environment – imidazolines mixtures were studied with the help of electrophysical method. This was essential for the full disclosure of the biochemical mechanisms of their membranotropic action. Imidazolines mixtures with alkyl radicals S<sub>7-9</sub> and S<sub>9-15</sub> in doses 1/100 1/10 DL<sub>50</sub> decrease a permittance and active resistance of cell membranes. Long-term intoxication of rats by imidazolines significantly changes the capacitance that can be linking with more polarization of lipids in bilayer of blood's cell membrane. This changes are one of the pathogenetic links of biochemical mechanisms of imidazoline compounds action that are necessary to take into account during the working of methods of their correction.

**Key words:** *mixture of imidazolines, rats, cell membrane, permittance, electrical resistance.*

*Поступила 11.02.16*

УДК 577.352'311:347:616.36-018.1-092.9-099:543.395

*Д.І. Маракушин*

*Харківський національний медичний університет*

## ВПЛИВ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ НОНІЛФЕНОЛІВ НА АКТИВНІСТЬ ДИХАЛЬНОГО ЛАНЦЮГА МІТОХОНДРІЙ ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ

Вивчено швидкість дихання мітохондрій гепатоцитів щурів у присутності специфічних субстратів і інгібіторів НАДН-коензим Q-оксидоредуктази та сукцинат-коензим Q-оксидоредуктази за умов тривалої дії оксиетильованих нонілфенолів (ОЕНФ) у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Токсифікація щурів ОЕНФ<sub>12</sub> викликає в гепатоцитах зниження активності сукцинат-коензим Q-оксидоредуктази при підвищенні активності НАДН-коензим Q-оксидоредуктази, що підтверджується зменшенням швидкості дихання мітохондрій у станах V<sub>3</sub> та V<sub>4</sub> на сукцинаті на тлі збільшення у цих станах на глутаматі та малаті. За умов дії ОЕНФ<sub>25</sub> спостерігається підвищення активності сукцинат-коензим Q-оксидоредуктази при зниженні активності НАДН-коензим Q-оксидоредуктази, що підтверджується збільшенням швидкості дихання мітохондрій у станах V<sub>3</sub> та V<sub>4</sub> на сукцинаті на тлі зменшення у цих станах на глутаматі та малаті. Досліджувані речовини на 45-ту добу введення щурам призводять до роз'єднання процесів окиснення та фосфорилювання на субстратах II комплексу дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів щурів, що потребує своєчасної та адекватної корекції з метою попередження незворотних змін у печінці.

**Ключові слова:** оксиетильовані нонілфеноли, швидкість дихання мітохондрій, гепатоцити.

Актуальним напрямом сучасної медичної науки є всебічне вивчення впливу хімічних факторів навколишнього середовища на здоров'я людини [1, 2]. Це пов'язане, зокрема, зі значним зростанням синтезу промислових органічних речовин, що мають широке коло застосування [3]. До цих речовин відносяться оксиетильовані нонілфеноли (ОЕНФ), які за фізико-хімічними властивостями та особливостями будови молекул належать до іоногенних детергентів. ОЕНФ широко використовуються в різних галузях народного господарства (як основа промислового випуску пластмас, поліуретанів, миючих засобів, емульгаторів, антикорозійних препаратів, гідравлічних і охолоджуючих речовин тощо), вони надходять до джерел питного водопостачання і тому можуть негативно впливати на організм [4, 5]. Механізми біологічної дії ОЕНФ вивчено недостатньо, а саме їх розкриття є надійною основою для адекватної регламентації їх вмісту в об'єктах довкілля та обґрунтування профілактичних заходів щодо захисту здоров'я населення.

За умов інтоксикації чужорідними хімічними речовинами можуть відбуватися

серйозні порушення стану енергетичного гомеостазу, зокрема активності дихального мітохондріального ланцюга [6, 7]. Основу останнього становить сукупність переносників електронів, вбудованих у внутрішню мембрану цих органел. Переносники електронів організовані, у свою чергу, у чотири комплекси: НАДН-коензим Q-оксидоредуктазний, сукцинат-коензим Q-оксидоредуктазний, коензим Q-цитохром c-оксидоредуктазний, цитохром c-оксидазний [8]. Часто результати щодо стану цих мітохондріальних комплексів у гепатоцитах експериментальних тварин при дії ксенобіотиків досить суперечливі, що свідчить про необхідність проведення додаткових досліджень у цьому напрямі. Активність дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів щурів у випадку тривалого впливу ОЕНФ вивчено недостатньо, а саме її врахування є необхідним для всебічного розкриття механізмів дії та засобів корекції.

Метою даного дослідження було визначення швидкості дихання мітохондрій гепатоцитів щурів у присутності специфічних субстратів і інгібіторів НАДН-коензим Q-оксидоредуктази та сукцинат-коензим Q-окси-

© Д.І. Маракушин, 2016

доредуктази за умов тривалої дії ОЕНФ у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>.

**Матеріал і методи.** Використано зразки речовин з регламентованими фізико-хімічними характеристиками: ОЕНФ з числом оксигетильованих груп 12 і 25 (ОЕНФ<sub>12,25</sub>). Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії WAG масою 180–220 г. Утримання і маніпуляції над тваринами здійснювали відповідно до основних принципів біоетики. Тварин піддавали пероральній заставці за допомогою зонда водними розчинами речовин щоденно одноразово протягом 45 діб у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Середньолетальні дози (ДЛ<sub>50</sub>) становили для ОЕНФ<sub>12</sub> 3,4 г/кг, для ОЕНФ<sub>25</sub> 9,0 г/кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Показники досліджували через 45 діб після початку експерименту. У кожній групі було по 15 тварин. Щурів декапітували, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію. Мітохондрії виділяли методом диференційного центрифугування. Для цього спочатку тканину печінки гомогенізували у середовищі, що містило 250 мМ сахарози, 3 мМ трис-НСІ буфер з 0,5 мМ ЕДТА (рН 7,3). Гомогенат центрифугували при 700 g, отриманий супернатант центрифугували у тому ж середовищі при 7000 g. Мітохондріальний осад двічі промивали й знов центрифугували. Активність дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів вивчали полярографічним методом [9]. Функціональний стан I та II комплексів оцінювали

в присутності специфічних субстратів і інгібіторів за параметрами: 1) стан V<sub>4</sub> – високий вміст у середовищі інкубації субстратів I комплексу – 5 мМ глутамату, 5 мМ малату, або субстрату II комплексу – 5 мМ сукцинату при відсутності АДФ; 2) стан V<sub>3</sub> – аналогічні умови, що й у випадку V<sub>4</sub>, але в присутності 200 мкМ АДФ (при цьому фактором, що лімітує швидкість реакції, є саме дихальний ланцюг); 3) стан V<sub>d</sub> – аналогічні умови, що й у випадку V<sub>4</sub>, але в присутності роз'єднувача окиснення та фосфорилування 30 мкМ 2,4-динітрофенолу. Отримані дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента, критерію Манна-Уїтні. За критичний рівень значущості приймали p<0,05.

**Результати та їх обговорення.** ОЕНФ<sub>12</sub> на 45-ту добу введення статистично достовірно (p<0,001) при порівнянні з контролем знижував швидкість дихання мітохондрій гепатоцитів щурів у стані V<sub>3</sub> на сукцинаті (субстраті II комплексу) в середньому в 1,5 раза (таблиця). Для стану V<sub>4</sub> на тому ж субстраті виявлялася аналогічна, але менш виразна (в 1,4 раза, p=0,0026) динаміка змін за умови дії цієї речовини. Протилежні зміни реєструвалися для станів V<sub>3</sub> та V<sub>4</sub> на глутаматі та малаті (субстратах I комплексу дихального ланцюга). Так, на 45-ту добу дії ОЕНФ<sub>12</sub> у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> для стану V<sub>3</sub> спостерігалось статистично значуще (p=0,0045) по відношенню до контрольної групи тварин підвищення швидкості дихання мітохондрій гепатоцитів

*Швидкість дихання мітохондрій гепатоцитів щурів на 45-ту добу впливу оксигетильованих нонілфенолів у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>*

Показник	Контроль	ОЕНФ <sub>12</sub>	ОЕНФ <sub>25</sub>
Стан 3 (V <sub>3</sub> ) на сукцинаті	6,29±0,954	4,16 [3,90; 4,40] p<0,001	7,5 [6,64; 8,36] p=0,0045
Стан 3 (V <sub>3</sub> ) на глутаматі та малаті	3,51±0,789	4,79 [3,55; 6,34] p=0,0045	2,48 [2,05; 3,48] p=0,007
Стан 4 (V <sub>4</sub> ) на сукцинаті	1,78±0,469	1,26 [1,07; 1,43] p=0,0026	1,87 [1,60; 2,54] p=0,089
Стан 4 (V <sub>4</sub> ) на глутаматі та малаті	0,81±0,196	0,97±0,192 p=0,046	0,77 [0,56; 0,90] p=0,29
Стан у присутності 2,4-динітрофенолу (V <sub>d</sub> ) на сукцинаті	7,42±1,743	3,99 [2,71; 5,02] p<0,001	6,22±1,029 p=0,049
Стан у присутності 2,4-динітрофенолу (V <sub>d</sub> ) на глутаматі та малаті	3,55 [2,86; 3,71]	3,05±0,621 p=0,071	3,81 [3,06; 4,15] p=0,395

*Примітка.* p – рівень значущості порівняно з контролем.



шурів у середньому в 1,4 раза. Для стану  $V_4$  на субстраті I комплексу дихального ланцюга мітохондрій швидкість споживання кисню збільшувалася ( $p=0,046$ ) за дії ОЕНФ<sub>12</sub> у середньому в 1,2 раза.

Тривала дія ОЕНФ<sub>25</sub> у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> (за значенням ДЛ<sub>50</sub> ця речовина серед досліджуваних є найменш токсичною) супроводжувалася, навпаки, деяким підвищенням швидкості дихання мітохондрій гепатоцитів шурів у станах  $V_3$  та  $V_4$  на субстраті II комплексу в середньому в 1,2 раза ( $p=0,0045$ ) та 1,1 раза ( $p=0,089$ ), а на субстратах I комплексу – зниженням в 1,4 ( $p=0,007$ ) та 1,1 ( $p=0,29$ ) раза відповідно. Такі зміни скоріше носять пристосувально-компенсаторний характер.

На 45-ту добу дії речовин у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> спостерігалось також зниження порівняно з контролем інтенсивності дихання мітохондрій гепатоцитів шурів у стані, що характеризується присутністю 2,4-динітрофенолу на сукцинаті в середньому в 1,9 раза для ОЕНФ<sub>12</sub> ( $p<0,001$ ) та 1,2 раза для ОЕНФ<sub>25</sub> ( $p=0,049$ ). Інтенсивність споживання кисню мітохондріями гепатоцитів шурів у стані на глутаматі та малаті з присутнім 2,4-динітрофенолом при дії речовин практично не відрізнялася від контролю.

У цілому отримані результати дозволяють стверджувати про порушення стану дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів шурів у разі тривалої їх токсифікації досліджуваними речовинами. Особливо це виражено зниженням активності сукцинат-коензим Q-оксидоредуктази (II комплексу дихального ланцюга) при дії ОЕНФ<sub>12</sub> на тлі підвищення активності НАДН-коензим Q-оксидоредуктази (I комплексу дихального ланцюга). З іншого боку, доведено, що I комплекс дихального ланцюга мітохондрій може сприяти реакції одноелектронного відновлення кисню до супероксидного аніону [7, 10] – фактора ініціювання вільнорадикальних реакцій з наступним пошкодженням мембран, у тому числі й мітохондріальних. За умов нормального функціонування печінки активність цієї реакції пригнічується завдяки дії антиоксидантів. Підвищення активності I комплексу дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів шурів у разі тривалого впливу ОЕНФ<sub>12</sub> може бути пов'язане з порушенням транспорту електронів цим комплексом, що може супроводжуватися утворенням значної кількості токсичних супероксидних аніонів. Протилежні

зміни, виявлені у разі тривалого впливу ОЕНФ<sub>25</sub>, скоріше носять пристосувально-компенсаторний характер. Крім того, результати проведених досліджень дозволили виявити в досліджуваних речовинах властивість роз'єднувати процеси окиснення і фосфорилювання на субстратах II комплексу дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів шурів.

#### Висновки

1. У механізмі тривалої дії ОЕНФ з числом оксиетильованих груп 12 і 25 у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> на організм шурів суттєвою ланкою є негативний вплив на стан енергетичного гомеостазу, що підтверджується порушенням активності дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів.

2. Тривала токсифікація шурів ОЕНФ<sub>12</sub> у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> викликає в гепатоцитах шурів зниження активності сукцинат-коензим Q-оксидоредуктази (II комплексу дихального ланцюга) при підвищенні активності НАДН-коензим Q-оксидоредуктази (I комплексу), що підтверджується зменшенням швидкості дихання мітохондрій у станах  $V_3$  та  $V_4$  на сукцинаті на тлі збільшення у цих станах на глутаматі та малаті.

3. Тривала токсифікація шурів ОЕНФ<sub>25</sub> у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> викликає в гепатоцитах шурів підвищення активності сукцинат-коензим Q-оксидоредуктази (II комплексу дихального ланцюга) при зниженні активності НАДН-коензим Q-оксидоредуктази (I комплексу), що підтверджується збільшенням швидкості дихання мітохондрій у станах  $V_3$  та  $V_4$  на сукцинаті на тлі зменшення у цих станах на глутаматі та малаті.

4. Досліджувані речовини на 45-ту добу введення шурам у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub> призводять до роз'єднання процесів окиснення та фосфорилювання на субстратах II комплексу дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів шурів.

5. Порушення активності дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів шурів за умов тривалого впливу оксиетильованих нонілфенолів потребує своєчасної та адекватної корекції з метою попередження незворотних змін у печінці.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується продовжити комплекс досліджень, спрямованих на обґрунтування впливу речовин на організм теплокровних тварин з метою визначення їх потенційної небезпеки та нормування.

## Література

1. Белозерова С.М. Особенности формирования заболеваемости в условиях индустриального труда и новых технологий / С.М. Белозерова // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 3. – С. 13–19.
2. Оценка воздействия химического загрязнения окружающей среды как фактора риска для здоровья человека: аналитический обзор / Н.Ю. Келина, Н.В. Безручко, Г.К. Рубцов, С.Н. Чичкин // Вестник ТГПУ. – 2010. – Вып. 3 (93). – С. 156–161.
3. Аманжол И.А. Реакция организма на воздействие вредных производственных факторов: оценка профессионального риска / И.А. Аманжол, З.Т. Мухаметжанова, Д.С. Абитаев. – Lambert Academic Publishing, 2013. – 116 с.
4. Детергенти сучасності: технологія виробництва, екологія, економіка використання / В.А. Бурлака, Г.Б. Руденко, І.Г. Грабар, А.Д. Біба. – Житомир: ЖДТУ, 2004. – 745 с.
5. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, Н.Г. Щербань и др. – Белгород, 2001. – 442 с.
6. Лукьянчук В.Д. Влияние ОК-7 на состояние энергетического обмена у животных с мозговым инсультом / В.Д. Лукьянчук, И.А. Житина // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Вып. 25 (168), Т. 24. – С. 154–160.
7. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз / Ю.И. Губский. – Винница: Нова книга, 2015. – 360 с.
8. Биохимия / под. ред. Е.С. Северина. – Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. – 768 с.
9. Справочник биохимика / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот и др. – Москва: Мир, 1991. – 543 с.
10. Скулачев В.П. Явление запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода / В.П. Скулачев // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – № 7. – С. 4–10.

### *Д.И. Маракушин*

#### **ВЛИЯНИЕ ОКСИЭТИЛИРОВАННЫХ НОНИЛФЕНОЛОВ НА АКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС**

Изучена скорость дыхания митохондрий гепатоцитов крыс в присутствии специфических субстратов и ингибиторов НАДН-коэнзим Q-оксидоредуктазы и сукцинат-коэнзим Q-оксидоредуктазы в результате длительного действия оксиэтилированных нонилфенолов (ОЭНФ) в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Токсификация крыс ОЭНФ<sub>12</sub> вызывает в гепатоцитах снижение активности сукцинат-коэнзим Q-оксидоредуктазы при повышении активности НАДН-коэнзим Q-оксидоредуктазы, что подтверждается уменьшением скорости дыхания митохондрий в состояниях V<sub>3</sub> и V<sub>4</sub> на сукцинате на фоне увеличения в этих состояниях на глутамате и малате. В результате действия ОЭНФ<sub>25</sub> наблюдается повышение активности сукцинат-коэнзим Q-оксидоредуктазы при снижении активности НАДН-коэнзим Q-оксидоредуктазы, что подтверждается увеличением скорости дыхания митохондрий в состояниях V<sub>3</sub> и V<sub>4</sub> на сукцинате на фоне уменьшения в этих состояниях на глутамате и малате. Исследуемые вещества на 45-е сутки введения крысам приводят к разобщению процессов окисления и фосфорилирования на субстратах II комплекса дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов крыс, что требует своевременной и адекватной коррекции с целью предупреждения необратимых изменений в печени.

**Ключевые слова:** оксиэтилированные нонилфенолы, скорость дыхания митохондрий, гепатоциты.

### *D.I. Marakushin*

#### **INFLUENCE OF OXYETHYLIZED NONYLPHENOLS ON THE ACTIVITY OF RESPIRATORY CHAIN MITOCHONDRION OF RATS HEPATOCYTES**

The rate of mitochondrion respiration of rats hepatocytes was studied at the presence of specific substrate and inhibitors of NADH-coenzyme Q-oxidoreductase and succinate-coenzyme Q-oxidoreductase under the long-term influence of oxyethylized nonylphenols (OENP) at a dose of 1/100 LD<sub>50</sub>. Toxicification of rats by OENP<sub>12</sub> causes a decrease of succinate-coenzyme Q-oxidoreductase activity in hepatocytes against the background of an increase of NADH-coenzyme Q-oxidoreductase, that is confirmed by the decrease of mitochondrion respiration rate at the state V<sub>3</sub> and V<sub>4</sub> on succinate against the background of its increase

on glutamate and malate. In the issue of OENP<sub>25</sub> influence it is observed an increase of succinate-coenzyme Q-oxidoreductase activity and a decrease of NADH-coenzyme Q-oxidoreductase, that is confirmed by the increase of mitochondrion respiration rate at the state V<sub>3</sub> and V<sub>4</sub> on succinate against the background of its decrease on glutamate and malate. Investigated compounds cause an uncoupling of oxidation and phosphorylation processes on substrate of II complex of respiratory chain of mitochondrion of rats hepatocytes, that requires modern and adequate correction for prevention of irreversible changes in the liver.

**Key words:** *oxyethylized nonylphenols, rate respiratory of mitochondrions, hepatocytes.*

*Поступила 11.02.16*

УДК 615.1+615.252.349.7-03.-06: 616.379-008.64

*В.А. Мороз, Е.Ф. Гринцов*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

## **КЛИНИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

Для оценки рациональности применения пероральных сахароснижающих препаратов ретроспективно проанализированы 106 историй болезни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте от 42 до 75 лет. Наиболее часто среди производных сульфамочевины применялся глибенкламид (42,1 %), а имеющий лучший фармакологический профиль глимепирид – только у 28,0 % пациентов. Нерациональность использования выявлена у 20,8 % больных с выраженной сердечно-сосудистой патологией, а также при сочетании с препаратами, меняющими их сахароснижающую активность. У половины больных, принимавших метформин, также выявлены различные типы нерационального применения. В частности, у 24,5 % пациентов метформин сочетался с лекарствами, потенцирующими развитие лактоацидоза. Повышение качества лечения сахарного диабета требует тщательной коррекции фармакотерапии, что обосновывает необходимость участия в этом процессе клинического провизора.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, компенсация течения заболевания, пероральные сахароснижающие препараты, метформин, лактоацидоз.

Сахарный диабет является значительной медико-социальной проблемой для большинства стран мира. Несмотря на определенные усилия, предпринимаемые ВОЗ, системами здравоохранения и правительствами государств, распространенность заболевания неуклонно увеличивается. В мире насчитывается 346 млн больных сахарным диабетом, а в Украине – 1,2 млн. Из них более 1 млн – пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) [1, 2].

Главной задачей лечения СД-2 является компенсация его течения, которая достигается комплексным использованием различных методов лечения: оптимизацией образа жизни и питания, а также приемом пероральных сахароснижающих препаратов. В противном случае резко увеличивается риск широко известных осложнений заболевания с последующей неуклонной потерей трудоспособности. При этом значительное увеличение смертности пациентов с СД-2 в основном обусловлено не высоким уровнем глюкозы в крови как таковым, а именно осложнениями, которые возникают при недостаточной компенсации течения заболевания и затрагивают

все органы и системы. Так, согласно данным ВОЗ, 50 % пациентов с сахарным диабетом умирает от заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом смертность от ишемической болезни сердца и частота инсультов в два и более раз выше, чем у пациентов без диабета. Также сахарный диабет входит в число основных причин развития почечной недостаточности, от которой погибает 10–20 % пациентов данного контингента, а у 10 % пациентов развиваются тяжелые нарушения зрения, которые через определенный срок приводят к полной слепоте [3, 4].

Известно, что 80 % случаев смертей от СД-2 отмечается в странах с низким уровнем дохода на душу населения, что неудивительно, поскольку лечение данного заболевания требует значительных затрат. Помимо медицинского обслуживания и лекарств, они включают стоимость специальных продуктов питания и пропаганду здорового образа жизни (отказ от курения и употребления алкоголя, борьба с ожирением и т. п.). В то же время пероральные сахароснижающие препараты сами по себе обладают рядом побочных эффектов, особенно на фоне приема других

© В.А. Мороз, Е.Ф. Гринцов, 2016

необходимых лекарств и при наличии у пациента определенных сопутствующих заболеваний. В частности, частота значимых побочных реакций из-за пероральных сахароснижающих препаратов, потребовавших госпитализации пациентов, занимает в данной категории четвертое место, достигая 11 % поступлений в стационар. В то же время частота их, несомненно, намного выше. Следует также помнить, что пожилые пациенты, принимающие пероральные сахароснижающие препараты, более склонны к полипрагмазии и чаще нуждаются в коррекции лекарственного лечения [5, 6]. Все названное свидетельствует о важности вопросов рационализации приема пероральных сахароснижающих препаратов в различных клинических ситуациях. Адекватный и достаточный объем проведения фармацевтической опеки данной категории пациентов позволяет своевременно внести коррективы в процесс лечения и повысить безопасность и эффективность фармакотерапии СД-2 в целом.

Цель данной работы – изучить спектр пероральных сахароснижающих препаратов, принимаемых больными СД-2, с оценкой рациональности их использования и последующей разработкой соответствующих рекомендаций.

**Материал и методы.** Ретроспективно проанализировано 106 историй болезни пациентов с СД-2 (49 мужчин и 57 женщин в возрасте от 42 до 75 лет), принимавших пероральные сахароснижающие препараты и находившихся на стационарном обследовании и лечении в отделениях клинической базы университета. Использовалась специально разработанная схема, учитывающая аспекты рациональности применения препаратов: их дозирование, фармакологическую и фармацевтическую совместимость, наличие у пациентов различного рода противопоказаний, развитие побочных эффектов от применяемых препаратов.

Почечная недостаточность отмечалась при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 60 мл/мин и менее согласно

A.S. Levey et al. [7]. Эпизоды гипогликемии учитывались согласно записям в истории болезни, включая данные анамнеза. Пациенты с декомпенсированным течением СД-2, наличием значимой системной сопутствующей патологии, а также принимавшие инсулин, из исследования исключались.

**Результаты и их обсуждение.** Распределение обследованных пациентов по тяжести течения СД-2 и полу представлено в таблице.

По данным историй болезней пациентов с СД-2, препараты производных сульфонилмочевины принимали 57 человек (53,8 % обследованных). Соответственно метформин в качестве пероральных сахароснижающих препаратов использовался 49 пациентами (46,2 %). Рекомендуемая в ряде случаев комбинация двух пероральных сахароснижающих препаратов обеих упомянутых групп среди больных не отмечалась.

Среди используемых препаратов производных сульфонилмочевины наиболее часто применялся глибенкламид (42,1 % соответствующей группы). В частности, этот препарат принимали 20 больных со средней степенью тяжести СД-2 и 4 – с тяжелой. Вторым по частоте приема был глимепирид (28,0 %), а далее шли гликвидон (19,3 %) и гликлазид (1,5 %).

При углубленном анализе использования пероральных сахароснижающих препаратов у обследованных пациентов выявлялись различного рода неточности и случаи их нерационального применения.

#### **Неточности в дозировании пероральных сахароснижающих препаратов**

Дозирование пероральных сахароснижающих препаратов при СД-2 имеет особое значение, ибо только удовлетворительная компенсация течения заболевания на протяжении достаточно длительного отрезка времени обеспечивает общий позитивный эффект лечения и соответствующее ему снижение числа осложнений [3, 4]. В то же время недостаточное дозирование пероральных сахароснижающих препаратов встречается на практике достаточно часто. Например, в ре-

*Распределение больных СД-2 по тяжести заболевания и полу, абс. ч. (%)*

Степень СД-2	Мужчины	Женщины	Всего
Легкая	8 (7,5)	9 (8,5)	17 (16,0)
Средняя	36 (34,0)	41 (38,7)	77 (72,6)
Тяжелая	5 (4,7)	7 (6,6)	12 (11,4)
Всего	49 (46,2)	57 (53,8)	106 (100)

презентативном контролируемом исследовании Kun Ho Yoon et al. [8] за полтора года целевых показателей HbA1 удалось достигнуть не более чем в 60 % случаев. Известные трудности достижения компенсации СД-2 на определенном отрезке времени вызваны тем, что лечение назначается не с начальных этапов нарушений углеводного обмена, а уже при появлении клинических признаков диабета – при уже имеющихся морфологических изменениях в тканях и органах, а для их формирования необходим период нарушений углеводного обмена в 5–10 и более лет [1, 9].

Кроме того, определенную отрицательную роль играет и низкая комплаентность пациентов. Мы специально не изучали в нашей работе частоту и причины нарушений больными режима лечения. Однако в литературе указывается на значимость этого фактора у 36–93 % пациентов, принимающих пероральные сахароснижающие препараты. А в качестве основных причин указываются в порядке убывания сложность схем дозирования препаратов в течение дня, клиническая инертность медиков, социально-экономические проблемы, образовательный ценз пациента и его убеждения, а также ряд других [10, 11]. В широко цитируемом исследовании P. Kardas [12] комплаентность пациентов с СД-2 была заметно ниже при двукратном приеме пероральных сахароснижающих препаратов и снижалась с течением времени. Так, если в первые месяцы корректность лечения соблюдали 60,5 % пациентов при однократном и 52,0 % при двукратном приеме, то через год аналогичные показатели составляли 44,4 и 35,8 % соответственно.

В нашем исследовании дозирование глибенкламида у девяти пациентов (15,8 % его принимавших) было явно недостаточным, о чем свидетельствовал повышенный уровень глюкозы натощак. Несомненно в этих случаях необходимо было увеличение по крайней мере суточной дозы пероральных сахароснижающих препаратов и более строгое следование рекомендациям по немедикаментозному лечению (диета, дозированные физические нагрузки, прекращение курения, снижение веса и др.). В этом отношении важную роль играет сознательное сотрудничество больного, на которое он часто идет благодаря разъяснительной работе медицинского работника.

### *Использование пероральных сахароснижающих препаратов при гипогликемических симптомах*

Наличие эпизодов гипогликемии при лечении пероральных сахароснижающих препаратов может быть связано как с недостатками их дозирования, так и с нарушениями немедикаментозного режима лечения. Гипогликемия в настоящее время рассматривается как фактор, существенно повышающий уровень смертности пациентов. В свое время именно особенность производных сульфонилмочевины провоцировать гипогликемию стала причиной их исключения из формулярного списка в США, хотя частота такого эффекта оценивается сейчас на уровне 0,9–1,5 % [3, 6, 13]. В то же время, по мнению большинства авторов, следует разграничивать гипергликемию начального периода лечения (включая постпрандиальную) и наблюдающуюся в течение остального времени лечения. Также различное значение имеют выраженные эпизоды гипогликемии (с потерей сознания, необходимостью госпитализации и т. п.) и так называемые «мягкие» приступы. Последние бывают намного чаще и не всегда явно фиксируются. В исследовании анамнестических данных 2023 пациентов с СД-2 из 18 специализированных клиник С.В. Giorda et al. [14] соотношение тяжелой и мягкой степеней гипогликемии отметили как 0,09 к 9,30 (событий на человеколет). При этом риск тяжелой гипогликемии был в три раза выше у пациентов, имевших ее ранее, но в два раза меньше при использовании пероральных сахароснижающих препаратов. Риск повышался также с возрастом, продолжительностью существования диабета, уровнем HbA1c, появлением нейропатий, увеличением количества принимаемых препаратов и др.

В отношении потенциала развития гипогликемии препараты производных сульфонилмочевины различны. Наименьший риск обеспечивает глимепирид, оказывая наименьшее стимулирующее влияние на секрецию инсулина [2, 4]. Среди наших больных были выявлены два пациента, имевших симптомы гипогликемии после приема препаратов сульфонилмочевины в течение двух и более лет. В этом случае была рациональна замена препарата на метформин. Как альтернатива могли быть использованы также акарбоза, миглитол, пиоглитазон или рози-

глитазон, которые лишены упомянутого побочного эффекта.

***Применение пероральных сахароснижающих препаратов на фоне стенокардии***

У пяти пациентов, принимавших глибенкламид, имелась стенокардия напряжения III–IV ФК с постинфарктным кардиосклерозом и выраженным атеросклерозом. В данном случае следует помнить, что глибенкламид имеет низкую селективность действия на калиевые каналы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, оказывая определенное влияние и на каналы кардиомиоцитов. При этом на миокард оказывается прямое неблагоприятное действие, усугубляющее ишемию участков миокарда с нарушенной оксигенацией. При ишемии, когда эти каналы открываются, увеличивается отток калия из клеток, что ведет к снижению коронарного кровотока, усилению поглощения кислорода и угнетению электрической активности миокарда. Данный факт достаточно хорошо изучен, в том числе экспериментально, и описан в научной литературе начиная с 80-х гг. прошлого столетия. В обширном анализе V. Verges et al. [2] проанализированы имеющиеся факты относительно этого побочного эффекта и возможной связи его с повышенной смертностью пациентов. Хотя достоверного увеличения этого показателя не выявлено, но констатирована вариабельность эффекта для различных препаратов из группы производных сульфонилмочевины, а также срока их приема и степени тяжести СД-2. В то же время относительно обследованных нами пациентов следует рекомендовать замену глибенкламида на высокоселективные глимепирид или гликлазид, которые практически не действуют на каналы клеток сердца и сосудов.

***Использование пероральных сахароснижающих препаратов на фоне сердечной недостаточности и после перенесенного инфаркта миокарда***

Выявлены два случая назначения метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН) (14,3 % принимавших его пациентов).

Пациенты с СД-2 вообще имеют повышенный риск развития застойной сердечной недостаточности по сравнению с пациентами без диабета, по данным литературы, в 2,5–2,8 раза, а сердечная недостаточность, нередко сочетающаяся с почечной и дыха-

тельной, резко увеличивает вероятность развития лактоацидоза на фоне метформина. Препарат официально противопоказан при  $\text{ФВ} < 50\%$ , поскольку риск развития осложнения становится высоким.

В настоящее время вопросы возможности использования метформина при ХСН у пациентов с СД-2 активно обсуждаются в литературе. Более того, 20–25 % пациентов в США, получающих метформин, – это пациенты с ХСН [15–17]. В исследовании S.R. Salpeter et al. [18] были проанализированы результаты 347 сравнительных исследований различных пероральных сахароснижающих препаратов. Развитие лактоацидоза при приеме метформина отмечено в 4,3 случаях на 100 тыс. пациентолет. При использовании других пероральных сахароснижающих препаратов оно составляло 5,4 случая.

Выявлен также один случай приема метформина у пациента после перенесенного пять недель назад инфаркта миокарда. В то же время он противопоказан в первые 21–28 дней после него. И только далее, при отсутствии развития сердечной недостаточности (лактоацидоз!), возможно его назначение либо продолжение терапии.

В то же время отдельные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что метформин оказывает благоприятное воздействие на функции левого желудочка при инфаркте миокарда. Этот эффект в значительной степени опосредован АМФ-активируемой протеинкиназой, ключевой молекулой многих биохимических процессов: усвоения глюкозы, гликолиза, окисления свободных жирных кислот и митохондриального биогенеза. Это способствует существенному восстановлению эффективности сократительной функции миокарда. Однако клинические исследования пока дали весьма противоречивые результаты [19, 20].

***Применение пероральных сахароснижающих препаратов на фоне почечной недостаточности***

Нами был выявлен один случай назначения глибенкламида при снижении СКФ  $< 60$  мл/мин и два – назначения метформина. Причем в двух случаях из трех это были пациенты преклонного возраста (71 и 73 года). Стоит заметить, что нарушение функции почек само по себе существенно повышает чувствительность пациентов к ги-

погликемии, которая гораздо опаснее для пожилых пациентов. Известно, что в зависимости от возраста, длительности существования и степени тяжести СД-2 около 20–40 % пациентов имеют умеренное или выраженное нарушение функции почек. Помимо необходимости мониторинга препаратов, снижение функции почек ниже референтной величины требует коррекции дозы или прекращения лечения метформином и производными сульфонилмочевины, которые имеют активные метаболиты, преимущественно удаляемые почками (глибенкламид и глимепирид). Гликлазид, который таковых не имеет, можно считать препаратом выбора при почечной недостаточности при соответствующем мониторинге с уточнением дозирования. Так как препараты сульфонилмочевины метаболизируются в печени, особое внимание следует также уделять состоянию функции печени и потенциальным лекарственным взаимодействиям. Это становится особо важным именно при ухудшении функции почек [5, 21, 22].

Метформин практически полностью элиминируется через почки, частично путем клубочковой фильтрации, частично путем канальцевой секреции. Накопление избытка препарата у данного контингента больных резко увеличивает риск развития лактоацидоза. Поэтому не следует его применять при СКФ < 60 мл/мин. В описанных нами случаях у возрастных пациентов лучше перейти на инсулин [5, 21, 22].

***Прием пероральных сахароснижающих препаратов совместно с препаратами, уменьшающими их сахароснижающую активность***

У 17 больных (29,8 %) установлен нерациональный прием производных сульфонилмочевины с препаратами, уменьшающими их сахароснижающую активность. Это были тиазидные диуретики (восемь пациентов), производные никотиновой кислоты (пять больных), фенитоин и эстрогены (по два пациента). У шести больных из 17 во время исследования отмечалось повышение уровня глюкозы, что могло быть следствием упомянутых сочетаний препаратов. На практике следует избегать таких сочетаний медикаментов.

***Прием пероральных сахароснижающих препаратов совместно с препаратами, повышающими их сахароснижающую активность***

У 29 пациентов (50,9 %), наоборот, выявлены сочетания с препаратами, потенциру-

ющими сахароснижающий эффект производных сульфонилмочевины. Наиболее часто это были ингибиторы АПФ (лизиноприл, эналаприл и рамиприл – всего 12 случаев). Далее следовали пентоксифиллин, анаболические стероиды, флуконазол (соответственно 4, 3 и 3 случая), а также единичные норфлоксацин и фенофибрат. Во всех случаях указанные препараты можно было заменить на безопасные аналоги и, таким образом, четче профилактировать риск развития лактоацидоза [23].

***Применение пероральных сахароснижающих препаратов с препаратами, которые потенциально могут вызывать лактоацидоз***

Выявлен один случай приема метформина пациентом, имевшим в анамнезе развитие лактоацидоза. В целом же его использование совместно с препаратами, потенцирующими риск развития лактоацидоза, отмечено у 12 больных (24,5 % группы). Наибольшую долю среди этих нерациональных сочетаний составлял прием петлевых диуретиков (пять пациентов; 41,7 %), в трети случаев (соответственно 4,0 и 33,3 %) это были алкогольсодержащие препараты, а 25,0 % (три пациента) использовали  $\beta_2$ -адреномиметики.

Некоторые ситуации нерационального использования в нашем исследовании не наблюдались. Однако следует упомянуть, что метформин не рекомендуется применять при наличии выраженной дыхательной недостаточности, ибо при этом развивается своеобразный порочный круг с возможностью развития лактоацидоза, который, в свою очередь, усугубляет дыхательную недостаточность. Нерациональным и рискованным является также применение пероральных сахароснижающих препаратов на фоне декомпенсации и тяжелой степени диабета.

***Выводы***

Использование производных сульфонилмочевины пациентами с СД 2-го типа составило 53,8 %, а метформина – 46,2 %. В первом случае наиболее часто (42,1 %) применялся глибенкламид, а имеющий лучшие фармакологические характеристики глимепирид – гораздо реже (28,0 %).

Противопоказания к применению производных сульфонилмочевины были выявлены в 3,5 % случаев. А еще у 20,8 % больных с выраженной сердечно-сосудистой патологией применение глибенкламида было нерациональным. Также были установлены



нерациональные сочетания производных сульфонилмочевины с препаратами, уменьшающими их сахароснижающую активность, в 29,8 % случаев, а также увеличивающими этот эффект – в 50,9 % случаев. Среди больных, принимавших метформин, в 28,6 % случаев выявлены противопоказания к их приему. Еще у 24,5 % установлены нерациональные сочетания с препаратами, потенциально способствующими развитию лактоацидоза.

В целом нерациональное применение пероральных сахароснижающих препаратов выявлено более чем у двух третей пациентов (при выраженной сердечно-сосудистой патологии, прием с препаратами, влияющими на сахароснижающую активность и т. п.). Таким образом, повышение рациональности лечения СД 2-го типа требует более тщательной коррекции фармакотерапии, что обосновывает необходимость участия в этом процессе клинического провизора.

### Литература

1. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році / О.С. Ларін, В.І. Паньків, М.І. Селіваненко, О.О. Грачова // Міжнар. ендокринол. журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 10–18.
2. Diabetes and Cardiovascular Disease study group of the Société francophone du diabète (SFD), in collaboration with the Société française de cardiologie (SFC). Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome / B. Vergès, A. Avignon, F. Bonnet et al. // *Diabetes Metab.* – 2012. – № 2(38). – P. 113–127.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012 // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (suppl.). – S. 30–32.
4. Nwaneri C. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis / C. Nwaneri, H. Cooper, D. Bowen-Jones // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* – 2013. – № 4 (13). – P. 192–207.
5. The tolerability and safety of DPP-4 inhibitors for the treatment of older people with type 2 diabetes mellitus: an observational study / A. Viljoen, C.L. Meek, R. Gadsby et al. // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* – 2013. – № 4 (13). – P. 187–191.
6. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans / D.S. Budnitz, M.C. Lovegrove, N. Shehab, C.L. Richards // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 21 (365). – P. 2002–2012.
7. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate / A.S. Levey, J. Coresh, T. Greene et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – № 4 (145). – P. 247–254.
8. Comparison of the Efficacy of Glimpiride, Metformin, and Rosiglitazone Monotherapy in Korean Drug-Naïve Type 2 Diabetic Patients: The Practical Evidence of Antidiabetic Monotherapy Study / K.H. Yoon, J.A. Shin, H.S. Kwon et al. // *Diabetes Metab. J.* – 2011. – № 1 (35). – P. 26–33.
9. Forbes J.M. Mechanisms of diabetic complications / J.M. Forbes, M.E. Cooper // *Physiol. Rev.* – 2013. – № 1 (93). – P. 137–188.
10. Asche C. A Review of Diabetes Treatment Adherence and the Association with Clinical and Economic Outcomes / C. Asche, J. LaFleur, Ch. Conner // *Clin. Ther.* – 2011. – № 1 (33). – P. 74–109.
11. Bailey C.J. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes / C.J. Bailey, M. Kodack // *Int. J. Clin. Pract.* – 2011. – № 3 (65). – P. 314–322.
12. Kardas P. The DIACOM study (effect of DosIng frequency of oral Antidiabetic agents on the compliance and biochemical control of type 2 diabetes) / P. Kardas // *Diabetes Obes Metab.* – 2005. – № 6 (7). – P. 722–728.
13. Lebovitz H.E. Type 2 diabetes: the evolution of a disease / H.E. Lebovitz // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* – 2012. – № 6 (12). – P. 290–298.
14. Incidence and correlates of hypoglycemia in type 2 diabetes. The hypos-1 study / C.B. Giorda, A. Ozzello, S. Gentile et al. // *J. Diabetes Metab.* – 2014. – № 3 (5). – P. 344–352.
15. Metformin-associated lactic acidosis: predisposing factors and outcome / M.J. Kim, J.Y. Han, J.Y. Shin et al. // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* – 2015. – № 1 (30). – P. 78–83.
16. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34000 patients / D.T. Eurich, D.L. Weir, S.R. Majumdar et al. // *Circ Heart Fail.* – 2013. – № 3 (6). – P. 395–402.

17. Variations in metformin prescribing for type 2 diabetes / T. Goldberg, M.E. Kroehl, K.H. Suddarth, K.E. Trinkley // J. Am. Board Fam. Med. – 2015. – № 6 (28). – P. 777–784.
18. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus / S.R. Salpeter, E. Greyber, G.A. Pasternak, E.E. Salpeter // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – № 4 (14): CD002967
19. Paneni F. Metformin and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: molecular mechanisms and clinical implications / F. Paneni, S. Costantino, F. Cosentino // G. Ital. Cardiol. (Rome). – 2015. – № 4 (16). – P. 225–231.
20. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial / C.P. Lexis, I.C. van der Horst, E. Lipsic et al. // JAMA. – 2014. – № 15 (311). – P. 1526–1535.
21. Clifford J. Bailey diabetes therapies in renal impairment / J. Clifford // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. – 2012. – № 4 (12). – P. 167–171.
22. Zammitt N.N. Hypoglycemia in type 2 diabetes. Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities / N.N. Zammitt, B.M. Frier // Diabetes Care. – 2005. – № 12 (28). – P. 2948–2961.
23. Толкачева В.В. Современные антигипергликемические препараты: механизмы действия и клинические эффекты / В.В. Толкачева, Т.М. Кичигина, Ж.Д. Кобалава // Клин. фармакология и терапия. – 2009. – № 2 (18). – С. 75–82.

**В.А. Мороз, Е.Ф. Гринцов**

**КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

З метою оцінки раціональності застосування пероральних цукрознижувальних препаратів ретроспективно проаналізовано 106 історій хвороби пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу у віці від 42 до 75 років. Найчастіше серед похідних сульфосечовини застосовувався глібенкламід (42,1 %), а глімепірид, що має кращий фармакологічний профіль, тільки у 28,0 % пацієнтів. Нераціональність використання виявлена у 20,8% хворих з вираженою серцево-судинною патологією, а також при поєднанні з препаратами, що міняли їх цукрознижувальну активність. У половини хворих, що приймали метформін, також виявлені різні типи нераціонального застосування. Зокрема, у 24,5 % пацієнтів метформін сполучався з ліками, що потенціювали розвиток лактоацидозу. Підвищення якості лікування цукрового діабету вимагає ретельної корекції фармакотерапії, що обґрунтовує необхідність участі в цьому процесі клінічного провізора.

**Ключові слова:** цукровий діабет, компенсація перебігу захворювання, пероральні цукрознижувальні препарати, метформін, лактоацидоз.

**В.А. Мороз, Е.Ф. Гринцов**

**CLINICAL AND PHARMACEUTICAL ANALYSIS FEATURES OF ORAL HYPOGLYCEMIC MEDICATIONS USAGE AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2**

In order to evaluate the rationality of the use of oral hypoglycemic agents retrospectively analyzed 106 medical histories of patients with diabetes mellitus type 2 aged 42 to 75 years. Among derivatives of sulfonylurea most commonly used glibenclamide (42.1%), and having the best pharmacological profile glimepiride – only at 28.0% of patients. Irrational use was detected in 20.8% of patients with severe cardiovascular disease, as well as in combination with medicines that change their glucose-lowering activity. Half of patients who treated with metformin, also identified the different types of irrational use. In particular, 24.5% of the patients it was combined with drugs potentiates the development of lactic acidosis. Improving the quality of diabetes treatment requires careful adjustment of pharmacotherapy, which justifies the need for participation in the process of clinical pharmacist.

**Key words:** diabetes mellitus, compensation course of disease, peroral glucose lowering preparations, metformin, lactic acidosis.

Поступила 19.01.16

УДК 616.381-006.327-092-091.8-07

*С.Н. Потапов, Н.И. Горголь, И.В. Борзенкова\*, В.Д. Уржумов\**

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*КУОЗ «ОКБ ЦЭМП и МК», г. Харьков*

## НАБЛЮДЕНИЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО ДЕСМОИДА

Приведен случай клинико-морфологического наблюдения интраабдоминального десмоида у пациентки 41 года с жалобами на потерю массы, недомогание, снижение аппетита. Данное наблюдение представляет клинический и морфологический интерес как редкое заболевание в структуре опухолей, в том числе фиброзных, вызвавшее определенные сложности в процессе клинической диагностики.

**Ключевые слова:** десмоид, опухоль, клиническая диагностика.

Десмоид (десмоидная опухоль, абдоминальный фиброматоз, десмоидная фиброма) представляет собой мезенхимальную опухоль мягких тканей, состоящую из дифференцированных фибробластов и избыточного количества коллагеновых волокон [1].

Точкой отсчета в изучении десмоида принято считать 1832 г., когда в медицинской литературе появилось первое описание этого заболевания. Английский хирург McFarlane представил данные об особых опухолях передней брюшной стенки, возникавших у женщин спустя некоторое время после родов [2]. J. Muller в 1838 г. дал этим опухолям название «десмоиды» (греч. desmos – связка), поскольку на разрезе узлы выглядели слоистыми, имели белый цвет и напоминали сухожилия [3].

В дальнейшем были описаны сходные по строению опухоли других локализаций, возникавшие не только у молодых женщин, но и у мужчин, а также детей [4, 5].

Десмоидные опухоли – достаточно редкая патология соединительной ткани. В целом, на них приходится 0,03 % от всех новообразований, и они составляют 3,5 % всех фиброзных опухолей. Десмоиды могут развиваться из мышечно-апоневротических структур практически любой анатомической области тела, включая брюшную стенку, грудную стенку, конечности, шею, малый таз, в ряде случаев наблюдается мультифокальный рост опухолей [6–9].

Согласно гистологической классификации ВОЗ, десмоиды относят к промежуточ-

ному типу фибробластических/миофибробластических опухолей, которые характеризуются агрессивным местным ростом, склонны к рецидивированию и не имеют метастатического потенциала [10].

Однако, несмотря на отсутствие морфологических признаков злокачественности, десмоиды отличает тяжелое клиническое течение, а инвазия опухолей в жизненно важные структуры тела, такие как сосуды и нервы, может вызвать тяжелые осложнения. Кроме того, десмоиды многократно рецидивируют после хирургического удаления, могут достигать огромных размеров и при ряде локализаций приводят к летальному исходу [11, 12].

Выделяют следующие виды десмоида: абдоминальный, экстраабдоминальный и интраабдоминальный.

Абдоминальный десмоид располагается в толще передней брюшной стенки и характеризуется инфильтративным ростом, может быть компонентом синдрома Гарднера (сочетание фиброматоза, семейного полипоза кишечника, остеом и эпителиальных кист кожи), часто встречается у женщин после родов. При пальпации определяется как плотное образование, подвижность которого зависит от степени инфильтрации окружающих тканей, иногда наблюдается прорастание десмоида в органы брюшной полости. Опухоль часто рецидивирует, нередко до 5–8 раз.

Экстраабдоминальный десмоид (агрессивный фиброматоз) наблюдается чаще у молодых людей, локализуется в зоне апоневрозов и фасций, преимущественно на ко-

нечностях, плечевом поясе, ягодицах. Нередко возникает на месте старых послеоперационных рубцов, медленно растет, инфильтрирует окружающие ткани; течение более агрессивное, чем абдоминального десмоида, часто рецидивирует. В процессе роста опухоль поражает мышцы, фасции, кости, суставы, стенки магистральных сосудов, крупных нервных стволов. Плотная волокнистая ткань прорастает на значительном участке в здоровые ткани, чем объясняется частое рецидивирование опухоли.

Интраабдоминальный десмоид встречается редко, развивается в брыжейке тонкой кишки и часто сочетается с полипозом толстой кишки (синдром Гарднера).

Ниже приводим случай клинкоморфологического наблюдения интраабдоминального десмоида. Больная Г., 41 года, поступила в КУОЗ «ОКБ ЦЭМП и МК» с жалобами на потерю веса, недомогание, снижение аппетита. Указанные симптомы появились за шесть месяцев до поступления и постепенно усиливались, присоединилась частичная непроходимость кишечника. При наружном осмотре больная пониженного питания, при пальпации в правой половине живота определяется малоподвижная плотная опухоль больших размеров. Рентгенологическое исследование тонкой кишки выявило дефект наполнения, было высказано предположение об опухоли тонкой кишки. При лапаротомии удалено опухолевидное образование плотной консистенции, в капсуле, исходящее из брыжейки тонкой кишки.

В патолого-анатомическое отделение на исследование был доставлен фрагмент тонкой кишки длиной 112 см с клиническим диагнозом в направлении «Лимфосаркома. Разлитой гнойный перитонит, компрессионная кишечная непроходимость».

При макроскопическом исследовании серозная оболочка указанного фрагмента кишки на всем протяжении была покрыта грязно-бурыми пленчатыми наложениями. На расстоянии 24 см от одного из краев резекции кишки определялось интимно связанное с ней уницентричное опухолевидное образование, размером 22×15×12 см, с четкими границами, в капсуле, исходящее из брыжейки тонкой кишки и врастающее в ее стенку (рис. 1). Образование имело хрящевидную консистенцию, на разрезе муарового

вида, серо-розового цвета, с очаговыми кровоизлияниями (рис. 2 и 3).



Рис. 1. Уницентричный опухолевый узел, исходящий из брыжейки тонкой кишки



Рис. 2. Вид десмоида на разрезе. Плотный, волокнистый узел в капсуле



Рис. 3. Вид десмоида на разрезе. Опухоль врастает в стенку кишки

При этом инфильтрирующий рост определялся только лишь в месте соприкосновения опухоли со стенкой кишки (рис. 3), а в целом рост опухоли являлся экспансивным, что и привело к одновременному натяжению и компрессии прилежащих частей тонкой кишки и ее брыжейки. Последнее повлекло

за собой резкое сужение просвета кишки с развитием кишечной непроходимости, а также затруднение венозного кровотока в брыжейке и, как следствие, развитие венозного геморрагического инфаркта в самой кишке, а позже – фибринозно-гнойного перитонита (рис. 4).

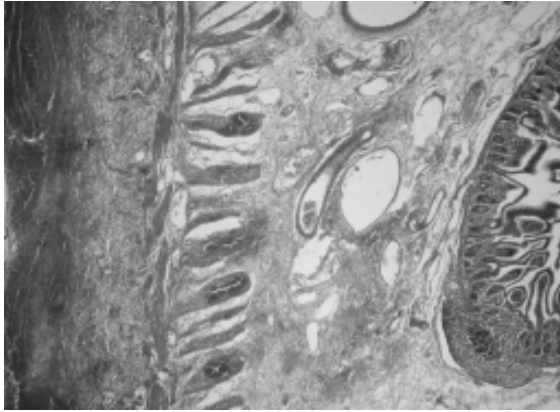


Рис. 4. Стенка кишки с выраженными дисциркуляторными расстройствами в виде выраженного венозного полнокровия и геморрагического пропитывания тканей с развитием очаговых венозных геморрагических инфарктов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$

Микроскопически ткань десмоида представлена фибробластами с минимальными различиями в размерах самих клеток и их ядер. Эти фибробласты расположены среди развитых коллагеновых волокон (рис. 5).

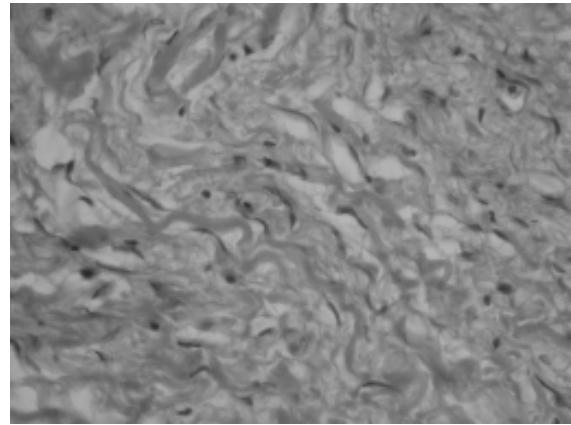


Рис. 5. Десмоид: фибробласты расположены среди развитых коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

Данное наблюдение интраабдоминально-го десмоида представляет клинический и морфологический интерес как редкое заболевание в структуре опухолей, в том числе фиброзных, вызвавшее определенные сложности в процессе клинической диагностики.

### Литература

1. *Ergeneli M.N.* Desmoid tumor of the vulva. A case report / M.N. Ergeneli, B. Demirham, E.H. Duran // *J. Reprod. Med.* – 1999. – Vol. 44, № 8. – P. 748–750.
2. *Mendez-Fernandez M.A.* The desmoid tumor: benign neoplasm, not a benign disease / M.A. Mendez-Fernandez, D.A. Gard // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1991. – Vol. 87. – P. 956–959.
3. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors / J.J. Nuyttens, P.F. Rust, C.R. Thomas, A.T. Turrisi // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P. 1517–1523.
4. Full-term gestation and transvaginal delivery after wide resection of an abdominal desmoid tumor during pregnancy / A.J. Durkin, D.P. Korkolis, O. Al-Saif, E.E. Zervos // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 89, № 2. – P. 86–90.
5. *Elias D.* Treatment of desmoid tumors of the mesenteric root / D. Elias, G.P. Prezioso, A. Goharin // *Press. Med.* – 2000. – Vol. 29, № 8. – P. 408–412.
6. *Faulkner L.B.* Pediatric desmoid tumor: retrospective analysis of 63 cases / L.B. Faulkner, S.I. Hajdu, U. Kher // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 2813–2818.
7. *Izes J.K.* Regression of large pelvic desmoid tumor by tamoxifen and sulindac / J.K. Izes, L.N. Zinman, C.L. Larsen // *Urology.* – 1996. – Vol. 47. – P. 756–759.
8. *Middleton S.B.* Desmoids in familial adenomatous polyposis are monoclonal proliferations / S.B. Middleton, I.M. Frayling, R.K. Phillips // *Br. J. Cancer* – 2000. – Vol. 82, № 4. – P. 827–832.
9. *Rock M.G.* Extra-abdominal desmoid tumors / M.G. Rock, D.J. Pritchard, H.M. Reiman // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1984. – Vol. 66, issue 9. – P. 1369–1374.
10. *Fujimoto Y.* Aggressive fibromatosis in the neck. A case treated effectively by testolactone with a long follow-up study / Y. Fujimoto, K. Hidai // *Jpn. J. Surg.* 1990. – Vol. 20. – P. 453–457.
11. *Ковалев Д.В.* Агрессивный фиброматоз: современное состояние проблемы / Д.В. Ковалев, П.В. Колосов // *Анналы хирургии.* – 2002. – № 4. – С. 13–16.
12. *Middleton S.B.* Telomere length in familial adenomatous polyposis-associated desmoids / S.B. Middleton, K. Pack, R.K. Phillips // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43, № 11. – P. 1535–1539.

***С.М. Потанов, Н.І. Горголь, І.В. Борзенкова, В.Д. Уржумов***

**СПОСТЕРЕЖЕННЯ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОГО ДЕСМОЇДУ**

Наведено випадок клініко-морфологічного спостереження інтраабдомінального десмоїду у пацієнтки 41 року зі скаргами на втрату маси, нездужання, зниження апетиту. Дане спостереження представляє клінічний і морфологічний інтерес як рідкісне захворювання в структурі пухлин, у тому числі фіброзних, що викликало певні складнощі в процесі клінічної діагностики.

***Ключові слова:*** десмоїд, пухлина, клінічна діагностика.

***S.N. Potanov, N.I. Gorgol, I.V. Borzenkova, V.D. Urzhumov***

**OBSERVATION OF INTRA-ABDOMINAL DESMOID**

A clinico-morphological case of intra-abdominal desmoid in 41-year-old female patient has been observed. There were the complaints of weight loss, malaise, loss of appetite. This observation is of clinical and morphological interest being a rare case of abnormalities in the structure of tumors (including fibrous ones) which caused some difficulties in clinical diagnostics.

***Key words:*** desmoid, tumor, clinical diagnostics.

*Поступила 19.01.16*

УДК 616-092.18+576.385

*В.О. Срібна, Н.Г. Грушка, О.А. Шепель, Т.Ю. Вознесенська, Т.В. Блашків*

*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ*

### **ЗМІНИ ПАРАМЕТРІВ МЕЙОТИЧНОГО ДОЗРІВАННЯ ООЦИТІВ І ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КЛІТИН ЇХ ФОЛІКУЛЯРНОГО ОТОЧЕННЯ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІМУННОГО УШКОДЖЕННЯ**

Оцінювали параметри мейотичного дозрівання ооцитів і життєздатності клітин їх фолікулярного оточення за умов експериментального імунного ушкодження і введення Л-норваліну та етилметилгідроксипіридин сукцинату (ГС). Встановлено, що за умов імунізації бичачою сироваткою альбуміну (БСА) введення: 1) 4-ГК, як і ГС, зумовлює покращення параметрів мейотичного дозрівання ооцитів як на стадії метафази I, так і на стадії метафази II відповідно в 1,2 і 1,4(4-ГК) та 1,1 і 1,4 (ГС) рази у порівнянні з величинами в групі імунізація БСА; 2) Л-норваліну + ГС зумовлює пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів на стадії метафази I в 1,1 рази у порівнянні з величинами групи імунізація БСА + ГС. Показано, що за умов імунізації БСА введення: 1) 4-ГК вірогідно не впливає на життєздатність клітин фолікулярного оточення ооцитів; 2) ГС зумовлює зниження загибелі клітин фолікулярного оточення ооцитів, а саме збільшується кількість живих клітин, і зменшення кількості клітин з морфологічними ознаками апоптозу відповідно в 1,2 та 3,5 рази у порівнянні з величинами групи імунізації БСА; 3) Л-норваліну + ГС призводить до збільшення клітин з морфологічними ознаками некрозу в 2,3 рази у порівнянні з величинами групи імунізації БСА.

**Ключові слова:** експериментальне імунне пошкодження, мейотичне дозрівання ооцитів, клітини фолікулярного оточення ооцитів, апоптоз, некроз.

Системні запальні процеси впливають на органи репродуктивної системи, зокрема на скоротливість матки [1, 2], що може призводити до порушення імплантації та передчасних пологів, а також бути однією з причин безпліддя.

Імунізація самок мишей введенням бичачого сироваткового альбуміну (БСА) призводить до запуску імунозапальної відповіді, що характеризується активацією клітинної ланки адаптивного імунітету, а саме антигенспецифічних лімфоцитів, також відбувається зсув лейкоцитарної формули вліво, збільшуються індекс активації нейтрофілів, функціонально-метаболічна активність клітин неспецифічної резистентності та продукція біологічно активних речовин [3].

Однак можливі за таких умов розлади мейотичного дозрівання ооцитів, а також зміни параметрів життєздатності клітин фолікулярного оточення ооцитів залишаються недостатньо вивченими.

Метою даної роботи було оцінити зміну мейотичного дозрівання ооцитів (метафази I

та II) і кількості клітин фолікулярного оточення ооцитів з морфологічними ознаками апоптозу і некрозу за умов імунізації БСА і введення: блокатора ферменту полі(АДФ-рибозо)полімерази-1(ПАРП-1)-4-гідроксиквіназоліну (4-ГК); антиоксиданту – етилметилгідроксипіридин сукцинату (ГС); блокатора аргінази II – Л-норваліну.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено з використанням невагітних самиць мишей лінії СВА масою 16–20 г. При роботі дотримувалися Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин Ради Європи.

Для моделювання системного імунокомплексного ушкодження тварин імунізували зростаючою дозою антигену – БСА (150–300 мг/кг маси миші, Sigma, США) [4]. Тварин було поділено на п'ять груп: 1-ша – контроль (в/в введення ізотонічного розчину натрію хлориду замість БСА згідно схеми імунізації, n=8); 2-га – імунізація БСА (1 раз в тиждень зростаючою дозою антигену (150, 175, 200, 250, 250, 300 мг/кг, n=8); 3-тя – введення

© В.О. Срібна, Н.Г. Грушка, О.А. Шепель та ін., 2016

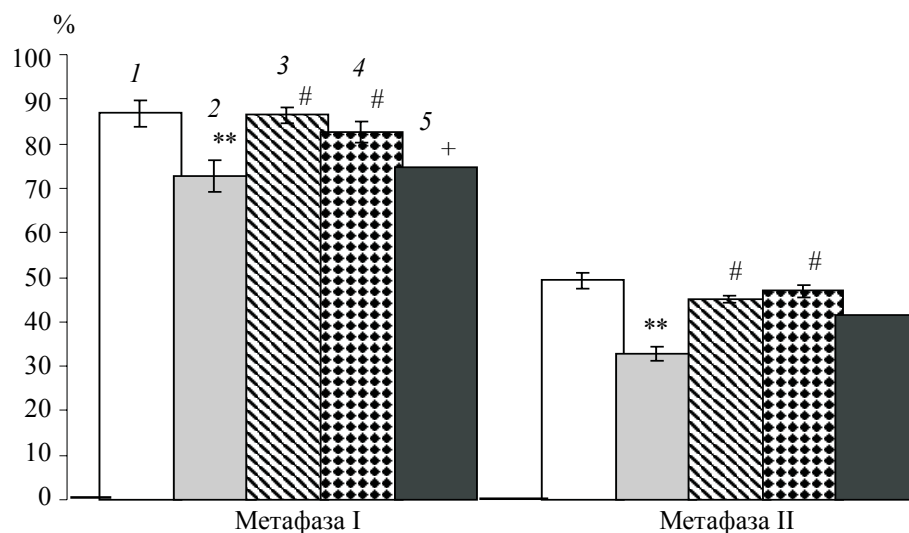
тваринам, що імунізувалися БСА, блокатора ферменту полі(АДФ-рибозо)полімерази-1 (ПАРП-1) 4-гідроксиквіназоліну (4-ГК, в/о, в дозі 100 мг/кг, двічі на тиждень, при співпадінні з імунізацією – за 1 год до БСА, n=9); 4-та – введення тваринам, що імунізувалися БСА, антиоксиданту етилметилгідроксипіридин сукцинату (ГС, в/о, раз на тиждень, 100 мг/кг) згідно схеми імунізації (n=8); 5-та – введення тваринам, що імунізувалися БСА, блокатора аргінази II Л-норваліну за умов дії ГС (шестикратно, в/в, раз на тиждень, 50 мг/кг, в день після введення БСА і ГС згідно схеми імунізації, n=8).

На 7-му добу після останньої імунізації тварин піддавали дії ефірного наркозу і вилучали яєчники. Ооцити від мишей однієї групи збирали та розподіляли в окремі камери. Усі контрольні та експериментальні ооцити культивували в однакових умовах (стерильний бокс, камери по 400 мкл культурального середовища DME з 15 мМ NEPES, температура 37 °С, тривалість 20 год). Морфологічні дослідження ооцитів проводили під мікроскопом МБС-10. Після 2 год культивування підраховували ооцити (% до загальної кількості), що перебували на стадії метафази I (розчинення зародкового пухирця), а після 20 год – на стадії метафази II (формування першого полярного тільця).

Шляхи клітинної загибелі вивчали за допомогою методу прижиттєвого подвійного забарвлення флуоресцентними барвниками нуклеїнових кислот Хехст 33342 та Йодид пропідіуму. Оцінювали не менш як 200 клітин за допомогою люмінесцентного мікроскопа «Люам І-1» (ЛОМО, Росія) з водно-імерсійним об'єктивом x85 і відеосистемою передачі зображення на комп'ютер. Отримані дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента; достовірними вважали значення  $p < 0,05$  ( $10 \geq n \geq 4$ , n – кількість незалежних дослідів з трьома/чотирма групами/повторами, а також за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з подальшим міжгруповим порівнянням середніх значень за тестом Ньюмана-Кеулса. Перевірку даних на нормальність розподілу проводили за тестом Колмогорова-Смирнова та порівнювали середні. Всі дані, виражені у відсотках, перед статистичним аналізом були піддані арксинус-перетворенню Фішера.

**Результати.** Дані про вплив введення 4-ГК(4-гідроксиквіназоліну), ГС (етилметилгідроксипіридин сукцинату) та Л-норваліну за умов імунізації БСА на показники мейотичного дозрівання ооцитів представлено на рисунку.

Імунізація БСА призводить до пригнічення параметрів мейотичного дозрівання



Мейотичне дозрівання ооцитів (метафаза I та метафаза II): 1 – контроль; 2 – імунізація бічачим сироватковим альбуміном; 3 – імунізація БСА+4-ГК; 4 – імунізація БСА+ГС; 5 – імунізація БСА+ГС+Л-норвалін.

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – вірогідності відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у контрольній групі; #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$  – вірогідності відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у групі імунізації БСА; +  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у групі імунізації БСА і введення ГС



ооцитів як на стадії розчинення зародкового пухирця (метафаза I), так і на стадії формування першого полярного тільця (метафаза II).

Встановлено, що за умов імунізації БСА введення 4-ГК, як і введення ГС, покращує параметри мейотичного дозрівання ооцитів як на стадії метафази I, так і на стадії метафази II по відношенню до величин групи імунізації. Проте введення Л-норваліну + ГС за умов імунізації БСА зумовлює пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів на стадії метафази I у порівнянні з величинами в контролі та в групі імунізації БСА + ГС.

Дані про вплив введення 4-ГК, ГС і Л-норваліну за умов імунізації БСА на параметри життєздатності клітин фолікулярного оточення ооцитів наведені в таблиці.

*Частка клітин фолікулярного оточення ооцитів з морфологічними ознаками апоптозу і некрозу за умов імунізації БСА, введення 4-ГК, ГС і Л-норваліну у мишей, (M±m) %*

Група тварин	Живі клітини	Апоптоз	Некроз
Контроль (n=9)	83,00±1,52	8,11±1,76	8,89±1,39
Імунізація БСА (n=8)	66,13±2,75**	22,00±2,56**	11,87±2,29
Імунізація БСА+4-ГК (n=9)	69,67±1,26	21,22±2,67	9,11±2,47
Імунізація БСА+ГС (n=9)	79,31±2,34 <sup>#</sup>	6,36±1,06 <sup>#</sup>	14,33±1,63
Імунізація БСА+ГС+Л-норвалін (n=8)	67,12±1,81	5,88±0,99 <sup>#</sup>	27,00±1,60 <sup>#</sup>

*Примітка.* \* p<0,05; \*\*p<0,01 – вірогідності відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у контрольній групі; # p<0,05; – вірогідність відмінностей величин середніх груп даних відносно таких величин у групі імунізації БСА.

Імунізація БСА призводить до посилення клітинної загибелі фолікулярного оточення ооцитів і збільшення кількості клітин з морфологічними ознаками апоптозу.

За умов імунізації БСА введення 4-ГК вірогідно не впливає на життєздатність клітин фолікулярного оточення ооцитів; введення ГС зумовлює зниження загибелі клітин фолікулярного оточення ооцитів і зменшення кількості клітин з морфологічними ознаками апоптозу в порівнянні з відповідними величинами в групі імунізації; введення Л-норваліну + ГС призводить до збільшення клітин з морфологічними ознаками некрозу.

**Обговорення результатів.** Відомо, що реакція організму на запалення, незалежно від локалізації запального процесу, розвивається відповідно до загальних типових патологічних процесів, за участю багаточисельних медіаторів запалення. До цієї групи входить безліч активних хімічних сполук: цитокіни (прозапальні і протизапальні), інтерферони, ейкозаноїди, активні радикали кисню, компонент плазми крові, біологічно активні речовини і стресові гормони (гістамін, серо-

тонін, катехоламіни, кортизол, вазопресин, простагландини, гормон росту), фактор активації тромбоцитів, монооксид азоту (NO) та ін [5].

Надмірна продукція цитокінів і інших медіаторів запалення (NO, ейкозаноїдів тощо) викликає порушення регулювальної функції імунної системи, призводить до їх безконтрольного виділення не лише у вогнищі запалення, але й в циркулюючій крові, і веде до порушення балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами на користь прозапальних [6, 7].

При підвищеній продукції прозапальних цитокінів концентрація NO може в 1000 разів перевищувати нормальні показники. Надмірне накопичення NO спричиняє вазодилатацію,

підвищення проникності судинної стінки для макромолекул, інтерстиційний набряк, розлади мікроциркуляції, які відіграють основну роль у порушенні тканинної оксигенації [8–10].

Таким чином, медіатори запалення із чинників, що захищають організм, стають пошкоджувальними, порушуючи мікроциркуляторну систему органів і тканин за межами первинного вогнища запалення, і починає розвиватися синдром системної реакції на запалення, що веде за собою порушення функції на органному і системному рівнях.

Нами вперше встановлено, що за умов імунізації БСА введення 1) 4-ГК, як і введення ГС, зумовлює покращення параметрів мейотичного дозрівання ооцитів на стадії як метафази I, так і метафази II відповідно в 1,2 і 1,4(4-ГК) та 1,1 і 1,4 (ГС) рази у порівнянні з величинами в групі імунізації БСА, 2) Л-норваліну + ГС зумовлює пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів на стадії метафази I в 1,1 рази у порівнянні з величинами групи імунізації БСА + ГС. Показано, що за умов імунізації БСА введення 1) 4-ГК вірогідно не

впливає на життєздатність клітин фолікулярного оточення ооцитів; 2) ГС зумовлює зниження загибелі клітин фолікулярного оточення ооцитів, а саме збільшується кількість живих клітин, і зменшення кількості клітин з морфологічними ознаками апоптозу відповідно в 1,2 та 3,5 разів у порівнянні з величинами групи імунізації БСА; 3) Л-норваліну + ГС призводить до збільшення клітин з морфологічними ознаками некрозу в 2,3 раза у порівнянні з величинами групи імунізації БСА.

Ми вважаємо, що імунізація БСА спричиняє секрецію потужних вазоактивних і прозапальних чинників, зокрема, збільшується генерація активних форм кисню та експресія індукцибельної NO-синтази, що призводить до відповідного збільшення утворення реактивних форм азоту [11] з наступним збільшенням клітинної загибелі, що в сукупності призводить до посилення запальних процесів на системному рівні, і тому відбувається пошкодження функцій органів репродуктивної системи, що узгоджується з даними про пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів і посилення загибелі клітин фолікулярного оточення ооцитів за апоптичним і некротичними шляхами за умов імунізації мишей гомогенатом алогенних яєчників [12].

Спираючись на отримані нами результати, а також на дані літератури, є підстави стверд-

жувати, що імунізація БСА призводить до системного запального процесу з пошкодженням клітин фолікулярного оточення і пригніченням параметрів мейотичного дозрівання ооцитів.

#### Висновки

1. За умов імунізації бичачою сироваткою альбуміну введення: 1) 4-ГК, як і ГС, зумовлює покращення параметрів мейотичного дозрівання ооцитів як на стадії метафази I, так і на стадії метафази II; 2) Л-норваліну + ГС зумовлює пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів на стадії метафази I.

2. За умов імунізації бичачою сироваткою альбуміну введення: 1) 4-ГК вірогідно не впливає на життєздатність клітин фолікулярного оточення ооцитів; 2) ГС зумовлює зниження загибелі клітин фолікулярного оточення ооцитів і зменшення кількості клітин з морфологічними ознаками апоптозу; 3) Л-норваліну+ГС призводить до збільшення клітин з морфологічними ознаками некрозу.

Оцінка життєздатності клітин фолікулярного оточення ооцитів ставить завдання в подальших дослідженнях оцінити інтегральну цілісність їх генома і очікувати підтвердження гіпотези про те, що імунізація бичачою сироваткою альбуміну може змінювати активність експресії генів, асоційованих з репарацією, що відображається як однострунковий розрив ДНК.

#### Література

1. Вознесенська Т.Ю. Функціонування органів репродуктивної системи в умовах експериментального імунного ушкодження яєчника у мишей / Т.Ю. Вознесенська, О.М. Калейнікова, Т.В. Блашків // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 2. – С. 125–128.
2. Моделювання хронічного запалення яєчників / Н.О. Волкова, М.С. Юхта, Т.О. Юрчук та ін. // Патологія. – 2014. – № 1. – С. 100–104.
3. Імуноморфологічна характеристика моделі системної патології імунокомплексного генезу у мишей / С.І. Павлович, А.П. Литвиненко, Н.В. Макогон та ін. // Вісник морфології. – 2014. – № 2. – С. 496–500.
4. Пат. № 93351 МПК(2014.01)А 61В 5/00, Україна. Спосіб моделювання системного імунокомплексного ушкодження у мишей / Макогон Н.В., Вознесенська Т.Ю., Павлович С.І. та ін. // Заявка u201404698 від 25.09.2014. Бюл. № 18.
5. Серова В.В. Воспаление: Руководство для врачей / В.В. Серова, В.С. Паукова. – Москва: Медицина, 1995. – 640 с.
6. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection / E.F. McKinney, J.C. Lee, D.R. Jayne et al. // Nature. – 2015. – Published online 2015 Jun 29. doi: 10.1038/nature14468
7. Balk R.A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? / R. A. Balk // Virulence. – 2014, Jan 1. – № 5 (1). – P. 20–26.
8. Оксид азоту: клініко-діагностичне значення показників метаболізму у дітей з ревматоїдним артритом / І.В. Дудка, Л.І. Омельченко, А.Г. Ципкун та ін. // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 109–111.

9. Сывороточный альбумин при синдроме системной воспалительной реакции / Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, Г.Е. Добрецов и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 2. – С. 62–64.
10. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция / Д.Н. Киншт, Е.И. Верещагин, Н.М. Пасман и др. // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 23–28.
11. Retinol,  $\beta$ -carotene and oxidative stress in systemic inflammatory response syndrome / C. Nogueira, F. Borges, E. Lameu et al. // Rev. Assoc Med Bras. – 2015, Mar-Apr. – Vol. 61 (2). – P. 116–120.
12. Протективна дія молсидоміну при імунній патології яєчників у мишей / Н.В. Макогон, Т.Ю. Вознесенська, Т.М. Бризгіна та ін. // Фізіологічний журнал. – 2007. – Т. 53, № 5. – С. 29–34.

***В.А. Срибная, Н.Г. Грушка, О.А. Шепель, Т.Ю. Вознесенская, Т.В. Блашкив***  
**ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ МЕЙОТИЧЕСКОГО СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК ИХ Фолликулярного окружения в условиях экспериментального иммунного повреждения**

Оценивали параметры мейотического созревания ооцитов и жизнеспособности клеток их фолликулярного окружения в условиях экспериментального иммунного повреждения и введения Л-норвалина и этилметилгидроксипиридин сукцината (ГС). Установлено, что в условиях иммунизации бычьим сывороточным альбумином введение: 1) 4-КГ, как и введение ГС, приводит к улучшению параметров мейотического созревания ооцитов как на стадии метафазы I, так и на стадии метафазы II соответственно в 1,2 и 1,4 (4-ГК) и 1,1 и 1,4 (ГС) раза по сравнению с величинами в группе иммунизация БСА; 2) Л-норвалина + ГС приводит к угнетению мейотического созревания ооцитов на стадии метафазы I в 1,1 раза по сравнению с величиной группы иммунизация БСА + ГС. Показано, что в условиях иммунизации БСА введение: 1) 4-ГК достоверно не влияет на жизнеспособность клеток фолликулярного окружения ооцитов; 2) ГС приводит к снижению гибели клеток фолликулярного окружения ооцитов, а именно увеличивается количество живых клеток и уменьшается количество клеток с морфологическими признаками апоптоза соответственно в 1,2 и 3,5 раза по сравнению с величинами группы иммунизации БСА; 3) Л-норвалина + ГС приводит к увеличению клеток с морфологическими признаками некроза в 2,3 раза по сравнению с величинами группы иммунизации БСА.

**Ключевые слова:** экспериментальное иммунное повреждение, мейотическое созревание ооцитов, клетки фолликулярного окружения ооцитов, апоптоз, некроз.

***V.O. Sribna, N.G. Grushka, O.A. Shepel, T.Yu. Voznesenska, T.V. Blashkiv***  
**OOCYTE MEIOTIC MATURATION AND VIABILITY OF FOLLICULAR CELLS SURROUNDING THE OOCYTE IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL IMMUNE FAILURE**

It was evaluated the changes of oocyte meiotic maturation (metaphase I and metaphase II) and viability of the follicular cells surrounding the oocyte in conditions of experimental immune failure and treatment of HS and L-norvaline. It has been observed that BSA immunization and treatment of 1) 4-HQ, as well as HS, improve oocyte meiotic maturation both metaphase I and metaphase II in, respectively, 1.2 and 1.4 (4-HQ) times and in, respectively, 1.1 and 1.4 (HS) times compared with values in the BSA immunization group; 2) L-norvaline+HS lead to inhibition of oocyte meiotic maturation at metaphase in 1.1 times compared with values in the group of BSA immunization+HS. It was shown that BSA immunization and treatment of 1) 4-HQ did not significantly affect follicular cells surrounding the oocyte viability; 2) HS reduce cell death of follicular cells surrounding the oocyte, namely the number of living cells increases and the number of cells with the morphological features of apoptosis reduces in, respectively, 1.2 and 3.5-times compared with the values of the BSA immunization group; 3) L-norvaline+HS increase the number of cells with morphological signs of necrosis in 2.3 times compared with the values of the BSA immunization group.

**Key words:** experimental immune failure, oocyte meiotic maturation, follicular cells surrounding the oocyte, apoptosis, necrosis.

*Поступила 08.02.16*

УДК 616-002.2-092.9:615.462:612.419

*А.Н. Шевченко, В.А. Бибиченко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## ОСОБЕННОСТИ КОСТНО-МОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ВТОРИЧНО ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным течением процесса в ранние сроки происходит больший выход клеток из костного мозга в кровь, более выражена стимуляция гемопоэза, а в более поздние сроки, соответствующие периоду хронизации воспаления, происходит снижение активации гемопоэза. Результаты исследований костно-мозгового кроветворения в динамике вторично хронического воспаления показывают, что применение глюкозаминилмурамилдипептида приводит к уменьшению хронизации процесса, что свидетельствует о целесообразности использования его для профилактики хронического воспаления.

**Ключевые слова:** *вторично хроническое воспаление, костный мозг, гемопоэз, глюкозаминилмурамилдипептид.*

Воспаление составляет основу большинства болезней человека и является центральной проблемой медицины на протяжении всей истории. Острые воспалительные процессы встречаются все чаще и чаще, приобретают затяжной характер. Вместе с этим растет количество первично хронических воспалительных заболеваний [1–3]. Это, очевидно, связано с ухудшением экологической ситуации, изменениями общей и иммунологической реактивности из-за неблагоприятного воздействия факторов внешней среды [4–6].

Воспаление в эволюционном плане – защитно-приспособительная реакция в форме патологии, аварийный способ защиты всего организма ценой повреждения его части [3, 7]. Но хроническое воспаление характеризуется потерей защитно-приспособительной функции и превращается в самостоятельный патогенный фактор [5, 6]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных хроническим воспалительным заболеваниям [3], общая патология и профилактика хронического воспаления исследуются недостаточно.

На эффекторном уровне хронизация воспаления связана прежде всего с недостаточностью системы крови – выходными из-

менениями в системе крови, или с тем, что обычные реакции системы крови оказываются недостаточными из-за персистенции флогогена [3]. Профилактика и лечение хронического воспаления возможны с помощью гемостимулятора, в частности Г-КСФ, а также натрия нуклеината [8, 9]. Возможно также использование и других гемомодуляторов для профилактики хронического воспаления, которые стимулируют синтез цитокинов, влияющих на содержание их в периферической крови. Нами был выбран глюкозаминилмурамилдипептид, который стимулирует функциональную активность макрофагов и синтез цитокинов. Он применяется в комплексной терапии иммунодефицитных состояний при хронических вялопротекающих рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях различной локализации [10, 11].

Изучение влияния глюкозаминилмурамилдипептида на центральное звено системы крови, то есть костно-мозговое кроветворение, явилось целью настоящего исследования.

**Материал и методы.** Опыты проведены на 132 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Вторично хроническое воспаление вызывали внутримышечным введением в

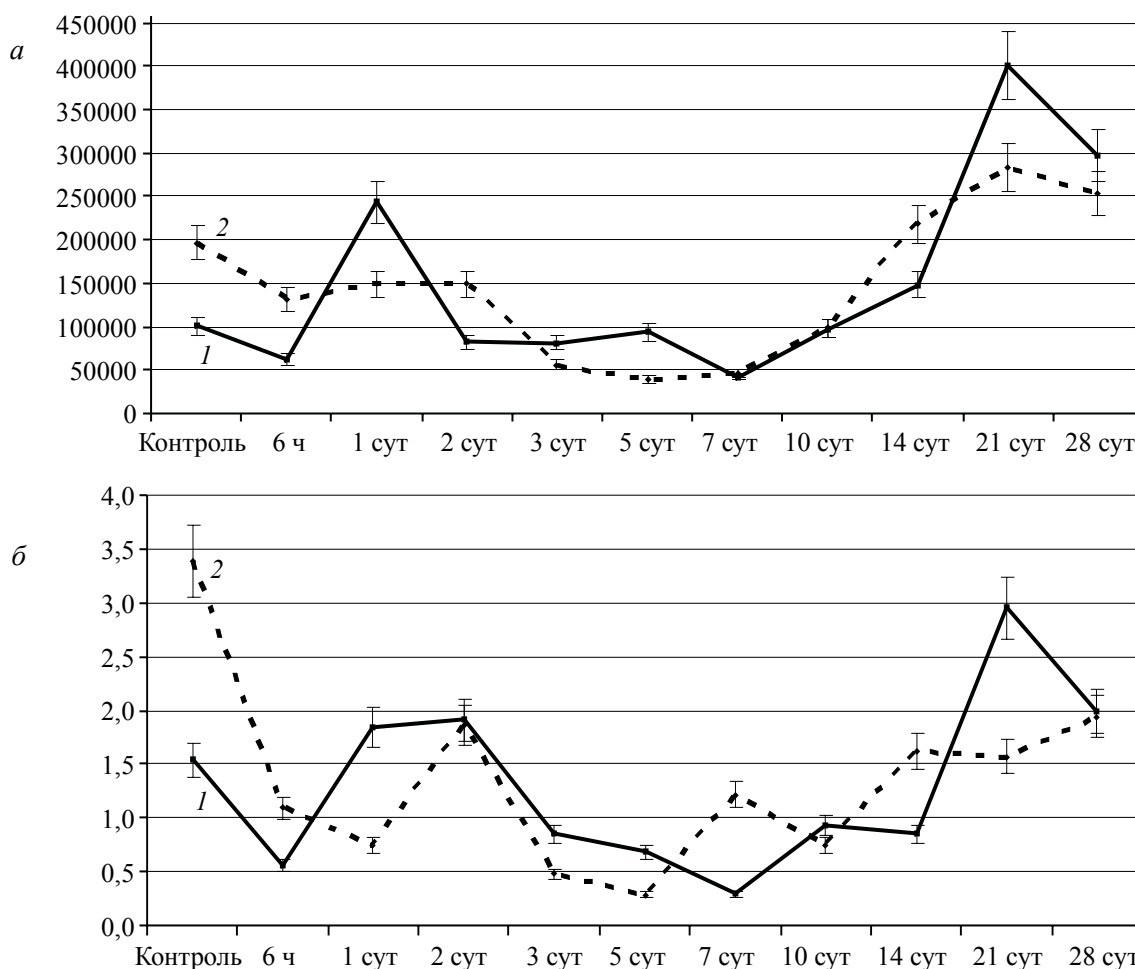
область бедра 10 мг λ-карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [12, 13].

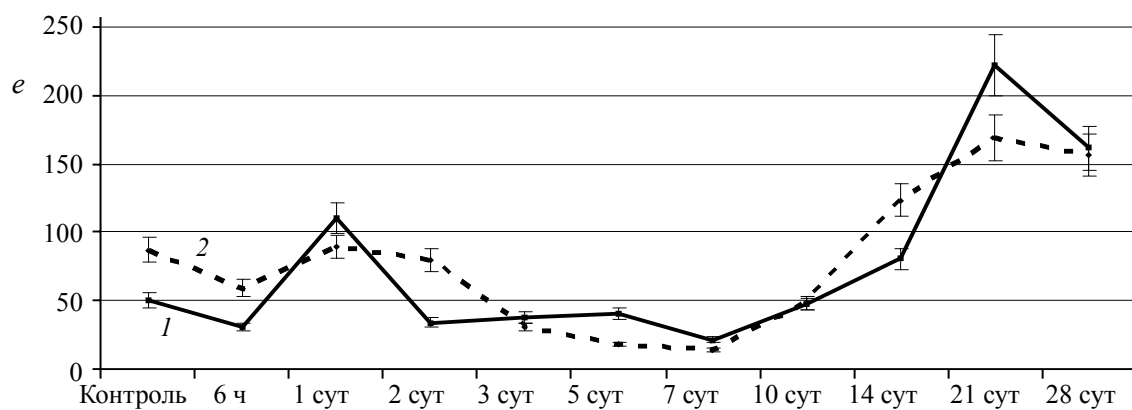
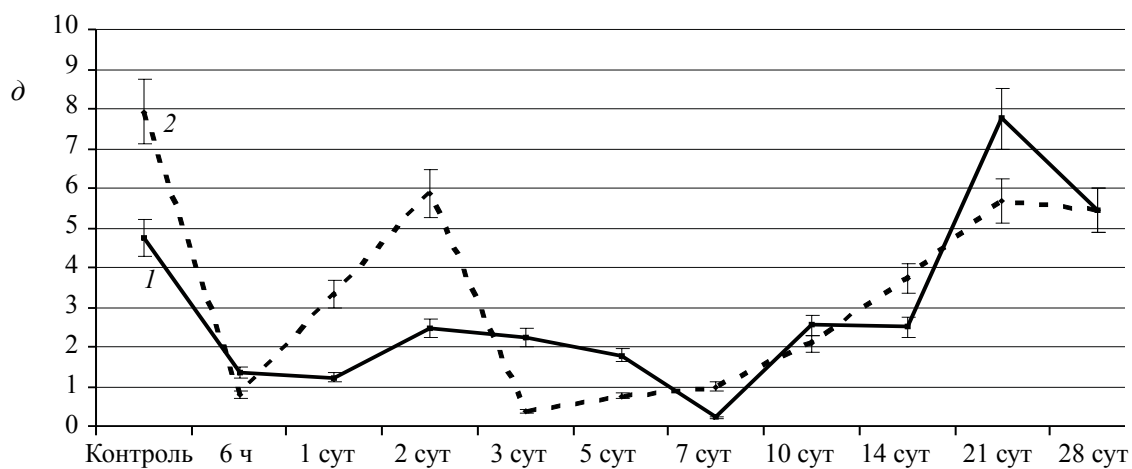
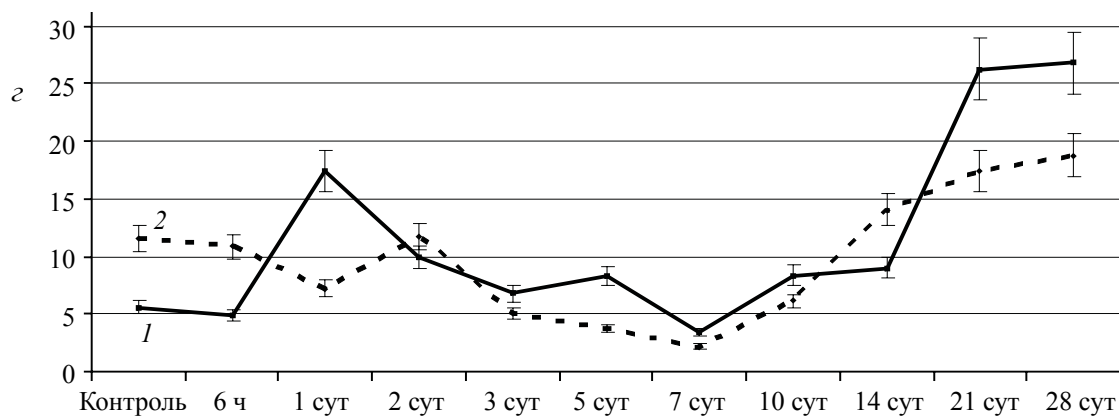
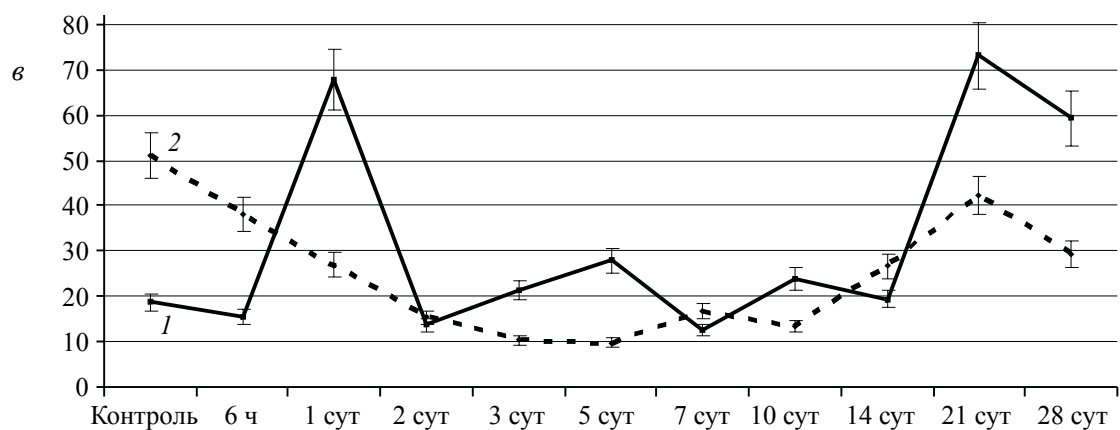
Глюкозаминилмурамилдипептид вводили под кожу спины крысам в дозе 0,1 мг в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно на протяжении всего эксперимента. Дозу для крыс определяли по формуле Р.С. Рыболовлева [14, 15].

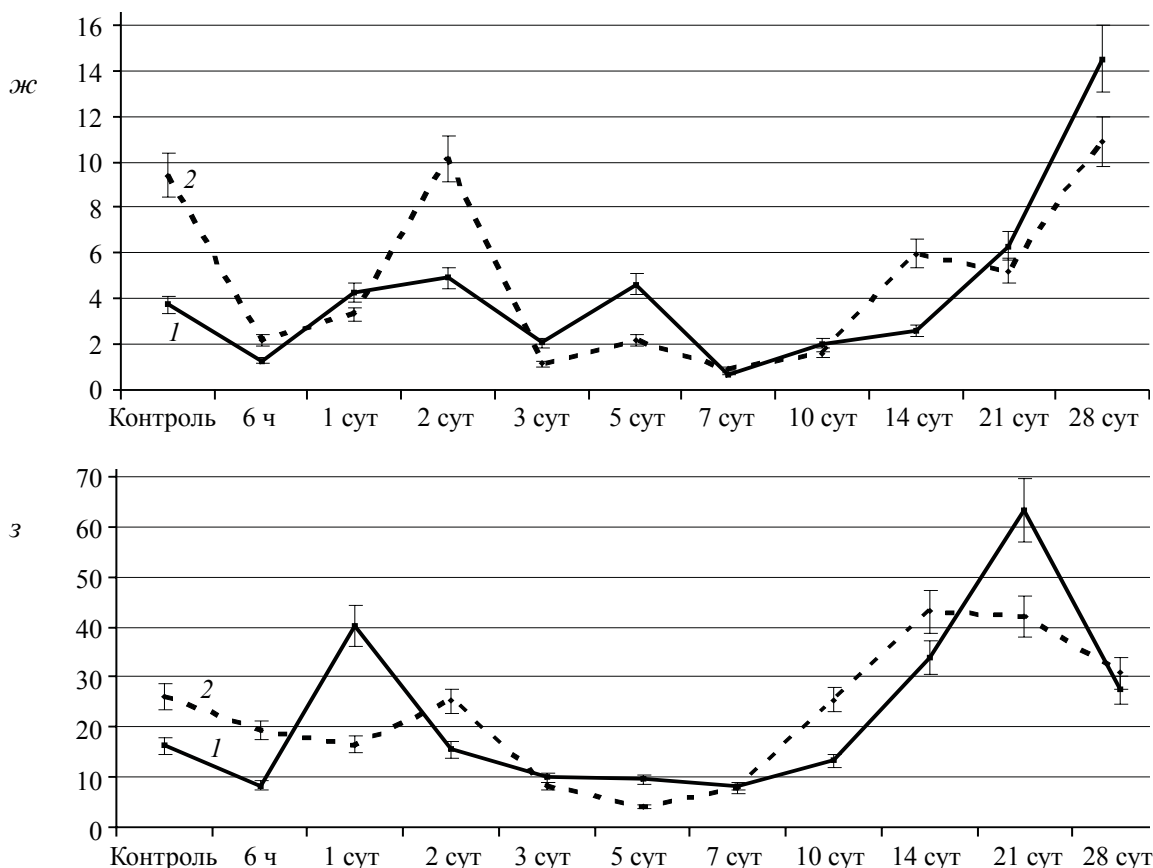
Контролем для естественного течения воспаления были интактные крысы, для воспаления на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида – крысы, которым вводили препарат без последующего вызывания воспаления. Животных забивали декапитацией под наркозом на 6-й час, 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки воспаления. Состояние костно-мозгового кроветворения определяли в костном мозге бедра. Исследовали общее количество кариоцитов и клеточный состав костного мозга. Для получения костного мозга выделяли бедренную кость крысы, очищали ее от мягких тканей бедра и тщательно промывали костно-

мозговой канал 1 мл 3%-ной уксусной кислоты. Общее количество кариоцитов подсчитывали с помощью камеры Горяева. Клеточный состав костного мозга определяли путем подсчета миелограмм в мазках костного мозга из бедренной кости. Для этого костный мозг выдавливали из дистального конца бедренной кости на обезжиренное предметное стекло и разводили сывороткой. Мазки фиксировали в этаноле и окрашивали азуром II-эозином по методу Романовского – Гимзы. Подсчитывали относительное количество бластных клеток, зрелых и незрелых нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов и эритроидных клеток. Перерасчитывали процентное содержание клеток на их абсолютное количество на основании общего количества кариоцитов [16]. Полученные результаты обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** При естественном течении воспаления общее количество миелокариоцитов в костном мозге изменяется волнообразно (рисунок). Оно до-







Общее количество миелокариоцитов (а), бластных клеток (б), зрелых (в) и незрелых (з) нейтрофилов, эозинофилов (д), лимфоцитов (е), моноцитов (ж), эритроидных клеток (з) в костном мозге в динамике карагиненового вторично хронического воспаления у крыс при естественном его течении (1) и на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида (2)

стительно повышено по сравнению с контролем на 1-е, 21-е и 28-е сутки (соответственно в 2,4 раза,  $p < 0,05$ ; 3,98 раза,  $p < 0,001$ , и 2,94 раза,  $p < 0,05$ ). Наблюдаются три волны значительного повышения общего количества миелокариоцитов. Первая волна связана с активацией гемопоэза за счет усиления нейтрофильной реакции. Вторая и третья волны повышения общего количества кариоцитов свидетельствуют о дальнейшей активации гемопоэза в связи с хронизацией воспаления. Кроме того, при естественном течении воспаления общее количество кариоцитов на 7-е сутки достоверно снижено по сравнению с контролем в 2,2 раза,  $p < 0,05$ . Это, по-видимому, связано с усиленным выходом лейкоцитов в очаг, несмотря на выраженный период моноцитарно-макрофагальной реакции, а также выраженной гиперплазии костного мозга.

При воспалении, вызванном применением глюкозаминилмурамилдипептида, по сравнению с естественным течением процесса

общее количество кариоцитов достоверно выше на 6-й час в 2,1 раза,  $p < 0,01$ , и достоверно ниже на 5-е и 21-е сутки (соответственно в 2,4 раза,  $p < 0,001$ , и в 1,41 раза,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, при воспалении, вызванном применением глюкозаминилмурамилдипептида, общее количество кариоцитов в ранние сроки несколько выше, а в более поздние – достоверно ниже, чем при естественном течении процесса.

Количество бластных клеток при естественном течении воспаления достоверно снижено на 7-е сутки по сравнению с контролем (в 5,3 раза,  $p < 0,05$ ), а в остальные сроки исследования статистически не отличается от такового в контроле.

Как видно, динамика изучения количества бластных клеток сходна с динамикой общего количества кариоцитов. Наблюдается также тенденция повышения количества бластных клеток на 1-е – 2-е и 21-е – 28-е сутки.

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сра-

внению с естественным течением воспаления общее количество бластных клеток имеет тенденцию к превышению на 6-й час, достоверно больше на 14-е сутки (в 1,9 раза,  $p < 0,05$ ) и достоверно ниже на 21-е сутки (в 1,88 раза,  $p < 0,05$ ), наблюдается тенденция к снижению количества бластных клеток к 28-м суткам. В целом, количество бластных клеток в ранние сроки воспаления, вызванного введением глюкозаминилмурамилдипептида, выше, а в более поздние – ниже, чем при естественном течении воспаления.

Количество незрелых нейтрофилов при естественном течении воспаления достоверно повышено на 1-е; 21-е и 28-е сутки (соответственно в 3,13 раза,  $p < 0,05$ ; в 4,72 раза,  $p < 0,01$ , и в 4,82 раза,  $p < 0,05$ ). Отсутствие достоверности их увеличения на 14-е сутки, по-видимому, связано с усиленным выходом их из костного мозга в кровь, несмотря на развитие гиперплазии костного мозга (на 7-е – 10-е сутки), повышенное возрастание на 21-е сутки – с хронизацией воспаления.

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным течением воспаления наблюдается достоверное увеличение количества незрелых нейтрофилов на 6-й час и 14-е сутки (соответственно в 1,6 раза,  $p < 0,05$ , и в 2,2 раза,  $p < 0,05$ ). Также наблюдается достоверное снижение количества незрелых нейтрофилов на 1-е, 5-е сутки (соответственно в 2,4 раза,  $p < 0,05$ , и в 2,2 раза,  $p < 0,01$ ). Отставание в количестве клеток на 1-е и 5-е сутки свидетельствует о более интенсивном их выходе из костного мозга в кровь, а с 21-х по 28-е сутки – о менее интенсивном гемопоэзе в период хронизации воспаления в связи с уменьшением хронизации. Происходит сдвиг пика с 21-х суток на 14-е, что так же, как и в отношении бластных клеток, отражает более раннюю активацию гемопоэза.

Динамика изменения количества зрелых нейтрофилов при естественном течении воспаления весьма сходна с количественными изменениями незрелых гранулоцитов. Наблюдаются фазные изменения количества зрелых гранулоцитов. Достоверное их увеличение наблюдается на 1-е, 21-е и 28-е сутки (соответственно в 3,64 раза,  $p < 0,01$ ; в 3,92 раза,  $p < 0,001$ , и в 3,18 раза,  $p < 0,05$ ).

Отсутствие достоверного увеличения их содержания на 6-й час с учетом активации гемопоэза, по-видимому, можно объяснить усиленным их выходом из костного мозга в

кровь. Повторная активация нейтропоэза на 21-е и 28-е сутки, как и повышение общего количества кариоцитов и количества бластных клеток в это время, связана с хронизацией воспаления. При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным течением воспаления количество зрелых нейтрофилов достоверно выше на 6-й час (в 2,46 раза,  $p < 0,01$ ), а также достоверно ниже на 1-е и 5-е сутки (соответственно в 2,53 раза,  $p < 0,05$ , и 2,87 раза,  $p < 0,05$ ). Превышение количества зрелых нейтрофилов на 6-й час можно объяснить более интенсивным гемопоэзом, отставание на 1-е – 5-е сутки – более интенсивным выходом клеток из костного мозга в кровь, отставание на 21-е и 28-е сутки – менее интенсивным гемопоэзом в период хронизации воспаления в связи с уменьшением хронизации.

Содержание эозинофилов в костном мозге при естественном течении воспаления также изменяется волнообразно: наблюдается достоверное снижение содержания эозинофилов на 6-й час, 1-е, 5-е и 7-е сутки (соответственно в 3,5 раза,  $p < 0,05$ ; в 3,89 раза,  $p < 0,05$ ; в 2,65 раза,  $p < 0,05$ , и в 20,6 раза,  $p < 0,01$ ) и последующее восстановление их количества на 21-е и 28-е сутки.

В течение всей исследованной динамики воспаления выход эозинофилов из костного мозга в кровь преобладает над их продукцией, особенно на 6-й час, 1-е, 5-е и 7-е сутки. Усиленный выход эозинофилов в кровь в эти сроки воспаления отражает их эмиграцию в очаг в острый период воспаления, а на 14-е и 28-е сутки – хронизацию воспаления, по-видимому, в связи с тем, что эозинофилы – полифункциональные лейкоциты, обнаруживаются в избытке в крови и очаге гранулематозного воспаления [17].

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным течением воспаления содержание эозинофилов достоверно меньше на 3-и и 5-е сутки (соответственно в 6,2 раза,  $p < 0,05$ , и в 2,4 раза,  $p < 0,001$ ), но достоверно выше на 7-е сутки (в 4,3 раза,  $p < 0,01$ ). Это свидетельствует о том, что больше эозинофилов выходит в кровь на 3-и и 5-е сутки, а также о большей активации гемопоэза на 7-е сутки в связи с гиперплазией костного мозга, чем при естественном течении процесса. Наблюдается снижение содержания эозинофилов в костном мозге на 21-е – 28-е сутки, то есть в период хронизации воспаления.



Количество моноцитов в костном мозге при естественном течении воспаления достоверно снижалось на 6-й час и 7-е сутки (соответственно в 2,94 раза,  $p < 0,05$ , и 5,37 раза,  $p < 0,01$ ) и достоверно повышалось на 21-е и 28-е сутки (соответственно в 1,67 раза,  $p < 0,05$ , и 3,86 раза,  $p < 0,05$ ). В остальные сроки содержание моноцитов в костном мозге статистически не отличалось от контрольного значения. Уменьшение содержания моноцитов на 6-й час и 7-е сутки связано с усиленным их выходом из костного мозга в периферическую кровь и в последующем в очаг воспаления. Повышение содержания моноцитов на 21-е и 28-е сутки свидетельствует о моноцитарно-макрофагальной инфильтрации, которая характерна для хронического воспаления.

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным его течением содержание моноцитов достоверно больше на 14-е сутки и меньше на 5-е сутки (соответственно в 2,3 раза,  $p < 0,001$ , и в 2,13 раза,  $p < 0,001$ ). Таким образом, при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным течением активация моноцитопоэза в ранние сроки выражена больше, а в более поздние сроки – меньше. Это связано с уменьшением хронизации воспаления.

Количество лимфоцитов в костном мозге при естественном течении воспаления достоверно больше на 1-е, 21-е и 28-е сутки (соответственно в 2,2 раза,  $p < 0,05$ ; в 4,4 раза,  $p < 0,001$ , и в 3,2 раза,  $p < 0,05$ ), чем в контроле. Также наблюдается на 7-е сутки достоверное снижение количества лимфоцитов. Динамика содержания лимфоцитов сходна с таковой для общего количества миелокариоцитов, бластных клеток. Изменение содержания лимфоцитов, по-видимому, отражает общие закономерности реагирования гемопоэза при воспалении у крыс, так как для них характерна лимфоидная формула крови. Существенное повышение количества лимфоцитов в костном мозге на 1-е сутки воспаления обусловлено не только активацией лимфопоэза, но и хомингом периферических лимфоцитов в костный мозг для активации гемопоэза. Увеличение содержания лимфоцитов на 21-е и 28-е сутки отражает повторную активацию лимфопоэза в связи с повторной лимфоцитарной инфильтрацией очага воспаления, характерного для хронического воспаления.

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным его течением содержание лимфоцитов достоверно выше на 6-й час, 2-е и 14-е сутки (соответственно в 1,93 раза,  $p < 0,05$ , в 2,33 раза,  $p < 0,05$ , и в 1,53 раза,  $p < 0,05$ ) и ниже на 5-е, 21-е сутки (соответственно в 2,2 раза,  $p < 0,001$ , в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, содержание лимфоцитов больше на протяжении первых 14 суток воспаления и меньше в более поздние сроки, которые соответствуют периоду хронизации воспаления. Активация лимфопоэза в данном случае больше, чем при естественном течении воспаления, а в период хронизации процесса – меньше, что свидетельствует об уменьшении хронизации.

Содержание эритроидных клеток в костном мозге при естественном течении воспаления достоверно увеличивается на 1-е, 14-е и 21-е сутки (соответственно в 2,48 раза,  $p < 0,05$ , в 2,08 раза,  $p < 0,05$ , и в 3,89 раза,  $p < 0,001$ ), уменьшается относительно контроля на 6-й час и 7-е сутки (соответственно в 1,9 раза,  $p < 0,05$ ; в 2,13 раза,  $p < 0,05$ ). На 5-е – 10-е сутки в связи с гиперплазией костного мозга [18, 19] наблюдается усиленный выход их из костного мозга в кровь, что и соответствует снижению их в костном мозге и свидетельствует о завершении острого периода воспаления. Повторная активация эритроцитов на 21-е – 28-е сутки свидетельствует о хронизации воспаления.

При воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным его течением содержание эритроидных клеток достоверно больше на 6-й час и 10-е сутки (соответственно в 2,34 раза,  $p < 0,01$ , в 1,91 раза,  $p < 0,05$ ) и достоверно меньше на 1-е, 5-е и 21-е сутки (соответственно в 2,44 раза,  $p < 0,05$ , в 2,34 раза,  $p < 0,01$ , и в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ). Происходит сдвиг максимума с 1-х суток на 6-й час, что свидетельствует о большей активации гемопоэза по сравнению с естественным течением воспаления.

Таким образом, при воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамилдипептида по сравнению с естественным течением процесса в ранние сроки воспаления в очаг эмигрирует больше лейкоцитов, чем в более отдаленные сроки, так как их выходит меньшее количество. Показано также, что в ранние сроки вымывается больше клеток из костного мозга в кровь, что более существенно стимулирует гемопоэз, а в более поздние сроки,

соответствующие периоду хронизации воспаления, меньше активация гемопоэза. Это, по-видимому, связано с тем, что усиленная эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления в начальные сроки процесса обеспечивает более эффективную борьбу с флогогеном и, соответственно, меньшую хронизацию процесса.

Применение глюкозаминилмурамилдипептида приводит к снижению хронизации воспаления за счет большей активации гемопоэза и, следовательно, к поступлению лейкоцитов в кровь и очаг в начальные сроки воспаления.

### Литература

1. Chronic inflammation: molecular pathophysiology, nutritional and therapeutic interventions / eds. S. Roy, D. Bagchi, S. P. Raychaudhuri. – Boca Raton : CRC Press, 2012. – 472 p.
2. Don't sit on chronic inflammation / T.J. White, A. Cronin, M.F. Lo, et al. // ANZ J. Surg. – 2012. – Vol. 82, № 3. – P. 181–182.
3. Клименко Н.А. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко. – Харьков : ХНМУ, 2010. – 88 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К.: Полиграфия Плюс, 2010. – 604 с.
5. Гусев Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 2. Эволюционные аспекты / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2013. – № 1. – С. 3–14.
6. Гусев Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 1. Общая характеристика процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 4. – С. 3–14.
7. Клименко Н.А. Роль воспаления в патологии / Н.А. Клименко // Заг. патологія та патол. фізіологія. – 2010. – № 2. – С. 20–21.
8. Одинец Ю.В. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в комплексной терапии воспалительных заболеваний инфекционного генеза, не сопровождающихся нейтропенией / Ю.В. Одинец, И.А. Клименко, А.Н. Шевченко // Врачебная практика. – 2004. – № 5. – С. 32–42.
9. Шевченко А.Н. Костно-мозговое кроветворение при вторично хроническом воспалении на фоне применения натрия нуклеината / А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 2 (59). – С. 67–73.
10. Чумакова М.И. Ликопид – эффективное и безопасное иммуностропное средство / М.И. Чумакова // Фармація. – 2002. – № 3. – С. 34–35.
11. Никитин А.А. Поиск эффективных модуляторов цитокинпродуцирующей функции макрофагов / А.А. Никитин, М.Т. Абидов, Е.О. Ковалевская и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – № 9. – С. 293–295.
12. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления / Н.А. Клименко, С.В. Татарко, А.Н. Шевченко, Г.И. Губина-Вакулик // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 2. – С. 24–28.
13. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 9. – С. 249–253.
14. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журн. Акад. мед. наук СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
15. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва: Новая волна, 2010. – 1216 с.
16. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Миньшикова. – Москва: Медицина, 1987. – 364 с.

Таким образом, результаты наших исследований костно-мозгового кроветворения в динамике вторично хронического воспаления показывают, что применение глюкозаминилмурамилдипептида приводит к уменьшению хронизации процесса, что свидетельствует о целесообразности использования его для профилактики хронического воспаления.

**Перспектива дальнейших исследований** связана с усовершенствованием патогенетической терапии, а также профилактики хронического воспаления.

17. Колобовникова Ю.В. Особенности функциональной активности эозинофильных гранулоцитов крови при туберкулезе легких / Ю.В. Колобовникова, О.И. Указова, В.В. Новицкий // Бюл. Сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 42–48.

18. Дыгай А.М. Воспаление и гемопоэз / А.М. Дыгай, Н.А. Клименко. – Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 275 с.

19. Дыгай А.М. Теория регуляции кроветворения / А. М. Дыгай // Бюл. Сибирской медицины. – 2004. – № 4. – С. 5–17.

**О.М. Шевченко, В.О. Бібіченко**

**ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВО-МОЗКОВОГО КРОВОТВОРЕННЯ ПРИ ВТОРИННО ХРОНІЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ**

При запаленні на тлі застосування глюкозамінілмурамілдіпептиду в порівнянні з природним перебігом процесу в ранні терміни відбувається більший вихід клітин з кісткового мозку в кров, більш виражена стимуляція гемопоезу, а в більш пізні терміни, відповідні періоду хронізації запалення, відбувається зниження активації гемопоезу. Результати досліджень кістково-мозкового кроветворення в динаміці вторинно хронічного запалення показують, що застосування глюкозамінілмурамілдіпептиду призводить до зменшення хронізації процесу, що показує доцільність використання його для профілактики хронічного запалення.

**Ключові слова:** вторинно хронічне запалення, кістковий мозок, гемопоез, глюкозамінілмурамілдіпептид.

**A.N. Shevchenko, V.A. Bibichenko**

**FEATURES OF THE BONE MARROW HEMATOPOIESIS IN THE TIME OF SECONDARY CHRONIC INFLAMMATION DURING TREATMENT WITH GLYUCOSAMINILMURAMILDYPEPTID**

In the inflammation during treatment with glyucosaminilmuramildipeptid compared with the natural course of the process in the early stages there is a greater yield of bone marrow cells in the blood, more pronounced stimulation of hematopoiesis, and in the later stages, corresponding to the period of chronic inflammation the activation of hematopoiesis is less. The results of studies of the bone marrow hematopoiesis into the dynamics of the secondary chronic inflammation show that treatment with glyucosaminilmuramildipeptid leads to a reduction of chronic process that shows its usefulness for the prevention of chronic inflammation.

**Key words:** secondary chronic inflammation, bone marrow, hemopoiesis, glyucosaminilmuramildipeptid.

*Поступила 15.02.16*

УДК 611.817.18:572.087

*Д.Н. Шиян*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **МНОГОРАКУРСНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ВОКСЕЛЬНОЙ МОДЕЛИ МОЗЖЕЧКА И ЕГО ЯДЕР**

По результатам исследования, выполненного на 160 препаратах мозжечка людей в возрасте от 20 до 99 лет, разработано программное обеспечение, позволяющее осуществлять многокурсную визуализацию воксельной модели. Данный программный продукт состоит из четырех модулей и предназначен для описания примитивов, задания атрибутов, манипулирования видами, геометрических преобразований, ввода графической информации, управляющих функций. Программа обладает легко осваиваемым доступным интерфейсом и проста в использовании.

**Ключевые слова:** *томограф, воксельная модель, стереотаксис, ядра мозжечка, мозжечок.*

В последние десятилетия в нейрохирургии стали актуальными стереотаксические операции на глубоких структурах мозжечка [1–5]. Наряду с развитием техники проведения стереотаксических операций, продолжается интенсивное изучение топографо-анатомических взаимоотношений подкорковых ядер мозжечка [6, 7], являющихся объектом стереотаксических воздействий [8–11]. Разрабатываются методы визуализации глубоких структур мозжечка, способствующие выявлению возможных патологических процессов [12–14].

**Материал и методы.** Исследование проведено на 160 препаратах мозжечка людей, умерших в возрасте от 20 до 99 лет вследствие заболеваний, не связанных с поражением сосудистой и центральной нервной систем, с помощью программного обеспечения Borland Delphi v.7.0 с использованием API OpenGL и метода статистического анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Для планирования стереотаксических операций на ядрах мозжечка необходимо непосредственное отображение объемных данных этих ядер на основе воксельной модели, позволяющей с высокой точностью визуализировать их и внутренние структуры мозжечка. Кроме того, необходимо использование методов сегментации для преобразования простой полутоновой воксельной модели в обобщенную воксельную модель, содержащую информацию

о принадлежности элементов объема конкретной структуре мозжечка и его ядер.

Предварительным этапом визуализации воксельной модели являются преобразования систем координат, включающие представление модели в локальных внутримозговых координатах, отображение модели в системе координат операционного поля и проецирование в систему координат экрана (области вывода), рис. 1.

Визуализация воксельной модели осуществляется с помощью матричных преобразований в однородных координатах. По результатам работы на языке программирования разработано программное обеспечение, позволяющее осуществлять визуализацию воксельной модели.

Для визуализации исследуемых объектов и проведения последующего этапа автоматизированной статистической обработки изображения серийных срезов мозжечка (с шагом 1,0 мм), выполненных и окрашенных согласно [3], оцифровывались (переводились в цифровую форму) с помощью оптического сканирования с разрешающей способностью 600 dpi и сохранялись в растровом формате BMP (bitmap). Сегментация изображений для определения геометрических характеристик исследуемых образований проводилась в полуавтоматическом режиме с помощью предварительной высокочастотной фильтрации

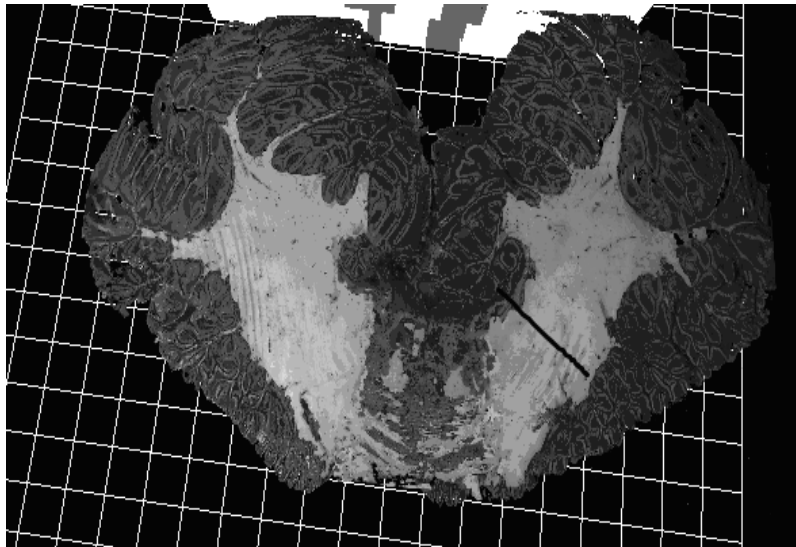


Рис. 1. Иллюстрация рабочего окна программы для многокурсовой визуализации воксельной модели мозжечка

для обострения контуров и применения фильтра, аналогичного операции Trace Contour программы Adobe Photoshop с последующей коррекцией полученных результатов. Затем осуществлялась разметка системы стереотаксических координат [9, 15–17].

Для воссоздания геометрических форм исследуемых объектов растровые контурные изображения сечений исследуемых структур обрабатывались методом лофтинга сечений вдоль заданной траектории (рис. 2), что позволило создать объемные реконструкции исследуемых образований [18–20].

По результатам работы разработано программное обеспечение, позволяющее осуществлять многокурсовую визуализацию воксельной модели. Данный программный продукт состоит из четырех модулей:

- модуль двухмерной обработки, позволяющий проводить стандартные процедуры коррекции и фильтрации изображений томографических срезов;
- модуль построения объемной модели, в котором происходит визуализация исследуемого объекта на основе полутоновой воксельной (от Volume pixel – элемент объема) модели, представляющей собой структуру, каждый элемент (воксель) которой характеризуется координатами и интенсивностью в шкале серых тонов;
- модуль выполнения геометрических преобразований (перенос, масштабирование, вращение) над 3-мерными объектами;
- модуль интерактивной обработки и создания обобщенной воксельной модели, в котором выполняются сегментация объем-

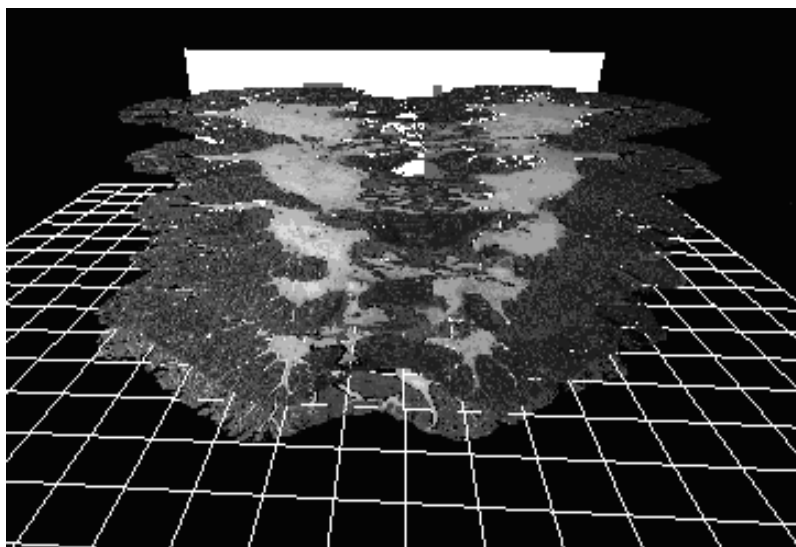


Рис. 2. Иллюстрация лофтинга серийных анатомических срезов мозжечка

ной модели и рендеринг отображаемых структур.

Программа обладает легко осваиваемым доступным интерфейсом и проста в использовании.

Для выполнения стандартных процедур 3-мерной визуализации применяется прикладной программный интерфейс API OpenGL, представляющий собой набор библиотечных функций для выполнения графического вывода. В результате из разработанной программы вызываются функции графической библиотеки Open GL, которые управляют выводом данных в буфер кадра, а затем на устройство графического вывода.

Программный интерфейс Open GL предназначен для выполнения следующих базовых функций:

- описания примитивов (точки, отрезки прямых, многоугольники, участки кривых линий и криволинейных поверхностей);

- задания атрибутов (цвет, метод закрашки, степень прозрачности);

- манипулирования видами (режимы проектирования, отсечение, удаление скрытых поверхностей);

- геометрических преобразований (перенос, сдвиг, масштабирование, поворот);

- ввода графической информации (взаимодействие с манипуляторами, дигитайзерами, планшетами и т. п.);

- управляющих (механизмы взаимодействия с операционной системой).

Таким образом, разработано программное обеспечение, позволяющее осуществлять многокурную визуализацию воксельной модели.

Данный программный продукт состоит из четырех модулей и предназначен для выполнения следующих функций: описания примитивов, задания атрибутов, манипулирования видами, геометрических преобразований, ввода графической информации и для управляющих функций.

### Литература

1. Гавриленко О.О. Відмінності комп'ютерно-томографічних розмірів мозочка у юнаків та дівчат різних соматотипів / О.О. Гавриленко // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (1). – С. 179–183.
2. Основные тенденции развития стереотаксических технологий в нейроонкологии / Н.А. Зорин, Л.А. Дзяк, А.Г. Сирко, И.Ю. Кирпа // Український нейрохірургічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 12–15.
3. 3D visualization of deep cerebellar nuclei using 7T MRI / S. Maderwald, M. Kuper, M. Thurling, et al. // Neuroimage. – 2006. – Vol. 30. – P. 12–25.
4. MRI atlas of the human cerebellar nuclei / A. Dimitrova, J. Weber, C. Redies, et al. // Neuroimage. – 2002. – Vol. 17, № 1. – P. 240–255.
5. Probabilistic 3D MRI atlas of the human cerebellar dentate/interposed nuclei / A. Dimitrova, D. Zeljko, F. Schwarze, et al. // Neuroimage. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 12–25.
6. Аникин И.А. Мозжечок : сообщение 3-е: частная патология, окончание / И.А. Аникин // Российская оториноларингология. – 2012. – № 6. – С. 3–11.
7. Age-related changes of the dentate nuclei in normal adults as revealed by 3D fast low angle shot (FLASH) echo sequence magnetic resonance imaging / M. Maschke, J. Weber, A. Dimitrova, et al. // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251, № 6. – P. 740–746.
8. Белоиваненко Н.И. Прямые проекции ядер мозжечка на кору больших полушарий головного мозга кошки : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.02 / Белоиваненко Н.И. ; Тбилисский гос. мед. ин-т. – Тбилиси, 1989. – 25 с.
9. Войтына С.В. Стереотаксический способ введения нейротрансплантата в глубокие структуры головного мозга / С.В. Войтына // Нейрохирургия. – 2001. – № 1. – С. 59–60.
10. Казакова С.С. Магнитно-резонансно-томографическая анатомия мозжечка / С.С. Казакова // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2009. – № 2. – С. 33–37.
11. Козлова Г.П. Индивидуальная анатомическая изменчивость ядер мозжечка / Г.П. Козлова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1980. – Т. 79, Вып. 79. – С. 16–21.
12. Жданович В.Н. Межполушарная асимметрия мозжечка в различные возрастные периоды (по данным компьютерной томографии) / В.Н. Жданович, В.В. Коваленко, Е.К. Шестерина // Актуальные проблемы медицины : Сб. научных статей Республ. научн.-практ. конф. и 19-й итоговой научной сессии Гомельск. гос. мед. ун-та (Гомель, 23–24 февраля 2010 г.). – Гомель, 2010. – Т. 2. – С. 59–61.

13. Пат. 55427 Україна, МПК G01N 1/30. Спосіб забарвлювання препаратів головного мозку / Шиян Д.М., Коробкова Л.К., Лупир В.М.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – u201007778 ; заявл. 21.06.10 ; опубл. 10.12.10. – Бюл. № 23.

14. Rochefort C. The cerebellum: a new key structure in the navigation system [Electronic resource] / C. Rochefort, J.M. Lefort, L. Rondi-Reig // Front. Neural. Circuits. – 2013. – Vol. 7. – DOI: 10.3389/ncir.2013.00035

15. *Абраков Л.В.* Основы стереотаксической нейрохирургии / Л.В. Абраков. – Ленинград : Наука, 1975. – 231 с.

16. *Козаченко А.В.* Метод определения стереотаксических координат мишеней головного мозга человека по данным рентгеновской компьютерной томографии : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 05.11.01 / Козаченко А.В.; Санкт-Петербургск. гос. ун-т информационных технологий, механики и оптики. – Санкт-Петербург, 2007. – 16 с.

17. *Масловский С.Ю.* Стереотаксический (морфометрический) атлас промежуточного мозга детей и подростков / С.Ю. Масловский, О.А. Лапоногов. – К. : Здоров'я, 1986. – 72 с.

18. *Аврунин О.Г.* Определение степени инвазивности хирургического доступа при компьютерном планировании оперативных вмешательств / О.Г. Аврунин, М.Ю. Тимкович, Х.И. Фарук // Бионика интеллекта. – 2013. – № 3 (81). – С. 101–104.

19. Безрамная расчетная магнитно-резонансная томография со стереотаксическими манипуляторами класса «ореол» / Ю.З. Полонский, А.И. Холявин, Б.В. Мартынов и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 4. – С. 71–78.

20. *Тымкович М.Ю.* Способ реконструкции интактной поверхности хирургических доступов / М.Ю. Тымкович, О.Г. Аврунин, Х.И. Фарук // Восточно-европейский журнал передовых технологий. – 2014. – № 4/9 (70). – С. 37–41.

#### *Д.М. Шиян*

#### **БАГАТОРАКУРСНА ВІЗУАЛІЗАЦІЯ ВОКСЕЛЬНОЇ МОДЕЛІ МОЗОЧКА ТА ЙОГО ЯДЕР**

За результатами дослідження, проведеного на 160 препаратах мозочка людей у віці від 20 до 99 років, розроблено програмне забезпечення, що дозволяє здійснювати багаторакурсну візуалізацію воксельної моделі. Даний програмний продукт складається з чотирьох модулів і призначений для опису примітивів, завдання атрибутів, маніпулювання видами, геометричних перетворень, введення графічної інформації, керуючих функцій. Програма має простий у використанні та доступний інтерфейс.

**Ключові слова:** *томограф, воксельна модель, стереотаксис, ядра мозочка, мозочок.*

#### *D.N. Shiyan*

#### **MULTI-ANGLE VISUALIZATION OF THE VOXEL MODEL OF CEREBELLUM AND ITS NUCLEI**

The study was performed on 160 specimens of the cerebellum of people aged from 20 to 99 years. As a result of the study the software allowing carrying out multi-angle visualization of the voxel model was developed. This software product consists of 4 modules: primitive function description, attributes tasks, functions of manipulating views, geometric transformations, introduction graphic information, control functions. The program has an accessible and easy to use interface.

**Key words:** *MRI, voxel model, stereotaxis, nucleus of cerebellum, cerebellum.*

*Поступила 15.02.16*

## ТЕРАПІЯ

УДК 616.12-005.4-056.256-078:577.124:575.17

*О.І. Кадикова**Харківський національний медичний університет***ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ  
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ  
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА  
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (GLU298ASP)**

Оцінено показники вуглеводного обміну у 222 хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). Групу порівняння склали 115 хворих на ішемічну хворобу серця з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. У обстежених хворих не було знайдено асоціацій з порушенням обмінів вуглеводів і генотипами поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp).

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, ожиріння, вуглеводний обмін, інсулінорезистентність, поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp).

Перспективні епідеміологічні дослідження свідчать, що ожиріння пов'язане з високим ризиком кардіоваскулярної патології [1, 2]. Інсулінорезистентність, що є патогенетичною передумовою порушень вуглеводного обміну у хворих з ожирінням, – важливий фактор ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) [3].

За умов інсулінорезистентності страждають найважливіші функції ендотелію – посилюється синтез вазоконстрикторів і знижується синтез вазодилататорів, що призводить у кінцевому підсумку до спазму артеріальних судин, зростання артеріального тиску та втрати антигіпертензивних, антисклеротичних і антитромботичних захисних властивостей [4].

Незаперечним є факт, що ендотеліальна дисфункція є першою ланкою в розвитку атеросклерозу, пов'язаного з синдромом інсулінорезистентності [5]. Тому пошук маркерів досимптомної діагностики є і особливо актуальним.

Предметом нашої зацікавленості став поліморфізм гена, що бере участь у регуляції тону судинної стінки, – це ген ендотеліаль-

ної синтази оксиду азоту (eNOS). Активне вивчення eNOS почалося з 1995 р., коли A.D. Hingorani et al. висловили припущення про наявність поліморфізму гена, що кодує ендотеліальну NO-синтазу [6].

Кількість описаних «поліморфізмів на рівні одиничних нуклеотидів» (single nucleotide polymorphisms, SNPs) гена eNOS постійно зростає. На сьогодні в базі даних National Center for Biotechnology Information (NCBI)\* зареєстровано понад 600 поліморфних сайтів eNOS, однак лише деякі з них є клінічно значущими і привертають увагу як можливі фактори ризику серцево-судинних захворювань і коморбідних з ними станів [7–10].

Поліморфізм гена eNOS вивчений не до кінця, і надалі, можливо, будуть відкриті нові факти.

Мета дослідження – оцінити показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp).

**Матеріал і методи.** Проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та

\* [www.ncbi.nlm.nih.gov/Gene](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Gene).



ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні № 27, що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології ХНМУ МОЗ України. Групу порівняння склали 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за віком і статтю. Додатково хворі на ІХС й ожиріння були розподілені на підгрупи в залежності від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp): 1-шу підгрупу склали 109 хворих з генотипом G/G, до 2-ї увійшов 91 пацієнт з генотипом G/A, до 3-ї групи – 22 хворих з генотипом A/A. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями. Діагноз установлювали у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) в цільній крові визначали фотометричним методом реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією. Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Використовували індекс IP НОМА (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою інсулін (мОд/мл) × глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5. При індексі НОМА > 2,77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

Дослідження алельного поліморфізму Glu298Asp гена eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКС-

ПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). ДНК з цільної крові виділяли за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідно до рівноваги Харді-Вайнберга ( $p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$ ). Згідно Гельсінкської декларації, всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані цифрові дані статистично обробили. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Асоціації генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС і ожиріння з показниками вуглеводного обміну за результатами нашого дослідження знайдено не було (таблиця).

Рівень глюкози у хворих на ІХС і ожиріння з генотипом G/G склав (4,42±0,09) ммоль/л, з генотипом G/A – (4,37±0,11) ммоль/л, з генотипом A/A – (4,40±0,08) ммоль/л. Рівень глікозильованого гемоглобіну дорівнював (4,99±0,29) % у хворих з генотипом G/G, (4,81±0,34) % у осіб з генотипом G/A та (4,72±0,26) у осіб з генотипом A/A. У хворих з генотипом G/G рівень інсуліну склав (6,46±0,58) мкОд/мл, з генотипом G/A – (6,44±0,61) мкОд/мл і з генотипом A/A – (6,39±0,62) мкОд/мл. Індекс IP НОМА у хворих з генотипом G/G дорівнював (1,27±0,31) Од, з генотипом G/A – (1,25±0,37) Од, з генотипом A/A – (1,25±0,26) Од.

Отже, генотипи поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння впливали на стан вуглеводного обміну. Так само P.W. Franks et al. [11] досліджували вплив поліморфізму гена eNOS на толерантність до глюкози на тлі фізичного навантаження в осіб з діабетом (n=461) і в контроль-

*Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС і ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) (M±m)*

Показник	G/G (n=109)	G/A (n=91)	A/A (n=22)
НОМА, Од.	1,27±0,31	1,25±0,37	1,25±0,26
HbA <sub>1c</sub> , %	4,99±0,29	4,81±0,34	4,72±0,26
Глюкоза крові, ммоль/л	4,42±0,09	4,37±0,11	4,40±0,08
Інсулін, мкОд/мл	6,46±0,58	6,44±0,61	6,39±0,62

*Примітка.*  $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,001$ .

ній групі (n=474) у американців та іспанців європейського походження з порушенням толерантності до глюкози. Дослідження не підтвердило, що варіанти гена eNOS впливають на ризик виникнення діабету, толерантність до глюкози та модифікують зв'язок між витратами енергії та толерантністю до глюкози, тоді як N. Maruyama і співавт. довели, що поліморфізм гена eNOS Glu289Asp впливає на рівень інсуліну в японців, які не мали діабету [12].

Таким чином, на сьогодні відсутні дані щодо стану показників вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp), що потребує проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

Нами не було знайдено асоціацій з порушенням обмінів вуглеводів і генотипами поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

### Література

1. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. / E.P. Williams, M. Mesidor, K. Winters et al. // *Curr. Obes Rep.* – 2015. – Vol. 4 (3). – P. 363–370.
2. Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: Методичні рекомендації / О.І. Мітченко, В.В. Корпачев. – К., 2009. – 42 с.
3. Фадєєнко Г.Д. Роль ожиріння та цукрового діабету 2 типу у виникненні атеротромботичного ризику при ішемічній хворобі серця / Г.Д. Фадєєнко, О.Є. Запровальна // *Український терапевтичний журнал.* – 2014. – № 3–4.
4. Куршаков А.А. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме / А.А. Куршаков, Р.Г. Сайфутдинов, Л.И. Анчикова // *Казанский медицинский журнал.* – 2001. – № 2 (92). – С. 173–176.
5. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease / U. Forstermann // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459. – P. 923–939.
6. Hingorani A.D. A common variant in exon 7 of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene / A.D. Hingorani, H. Jia, P. Stevens // *Clin. Sci.* – 1995. – № 88. – С. 21.
7. Поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази у больних с острими коронарними синдромами – распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин и др. // *Український кардіологічний журнал.* – 2009. – Додаток 1. – P. 15–24.
8. Целуйко В.Й. Роль поліморфізму T-786C гена ендотеліальної NO-синтази у порушеннях метаболізму оксиду азоту та розвитку атеросклерозу / В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, Т.М. Бондар // *Український кардіологічний журнал.* – 2012. – № 4. – С. 130–134.
9. The T-786->C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension / M.E. Hyndman, H.G. Parsons, S. Verma et al. // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39 (4). – P. 919–922.
10. Wang X.L. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease / X.L. Wang, J. Wang // *Mol. Genet. Metab.* – 2000. – Vol. 70 (4). – P. 241–251.
11. Variation in the eNOS gene modifies the association between total energy expenditure and glucose intolerance / P.W. Franks, J. Luan, I. Barroso et al. // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54 (9). – P. 2795–2801.
12. Association between endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism and postchallenge insulin levels in nondiabetic Japanese subjects / N. Maruyama, Y. Yano, E. C. Gabazza et al. // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26 (7). – P. 2216–2218.

### О.И. Кадькова

#### ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА (GLU298ASP)

Оценены показатели углеводного обмена у 222 больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp). Группу сравнения составили 115 больных ишемической болезнью сердца с нормальной массой тела. В контрольную группу вошло 35 практически здоровых лиц. Не было найдено

---

ассоциаций с нарушением обмена углеводов и генотипами полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) у обследованных больных.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, ожирение, углеводный обмен, инсулино-резистентность, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp).

**O.I. Kadykova**

**CARBOHYDRATE METABOLISM INDICES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND OBESITY DEPENDING ON GENOTYPE POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL GENE NITRIC OXIDE SYNTHASE (Glu298Asp)**

The article reviewed carbohydrate metabolism in 222 patients with ischemic heart disease and obesity, depending on the genotype of the gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp). Comparison group consisted of 115 patients with ischemic heart disease with normal body weight. The control group included 35 healthy individuals. No association was found in violation of carbohydrate metabolism and genotypes of gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients.

**Key words:** ischemic heart disease, obesity, carbohydrate metabolism, insulin resistance, gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase.

*Поступила 24.12.15*

УДК 616.12-008.331.1-092-085: 611-018.74:616-056.52

*О.В. Мисниченко*

*ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків*

### **РІВНІ АНГІОПОЕТИНУ-2 І ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ В ДИНАМІЦІ 12-ТИЖНЕВОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ І ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ**

Вивчали рівні в крові ангіопоетину-2 і васкулоендоТЕЛІАЛЬНОГО фактора росту у 70 хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням в динаміці 12-тижневої комбінованої антигіпертензивної (олмесартан і лерканідипін з додаванням у разі недосягнення цільових рівнів артеріального тиску небівололу) та гіполіпідемічної (аторвастатин) терапії. Встановлено, що зміни рівнів у крові ангіопоетину-2 залежали від ефективності антигіпертензивної терапії. Достовірне їх зниження в крові було виявлено тільки у тих хворих, у яких були досягнуті цільові рівні артеріального тиску через 12 тижнів терапії. Достовірного зниження підвищених вихідних рівнів васкулоендоТЕЛІАЛЬНОГО фактора росту в крові у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням за даний термін лікування не встановлено.

**Ключові слова:** *гіпертонічна хвороба, абдомінальне ожиріння, ангіопоетин-2, васкулоендоТЕЛІАЛЬНИЙ фактор росту, ліпідний та вуглеводний обмін, 12-тижнева антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія*.

Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) з ожирінням, перш за все абдомінальним ожирінням (АО), – це один з найбільш поширених варіантів «коморбідності» серед серцево-судинних і ендокринних захворювань [1, 2]. Крім дуже високої поширеності, поєднаний перебіг ГХ і АО в декілька разів підвищує ризик розвитку у таких хворих життєво небезпечних серцево-судинних ускладнень [1, 3, 4].

В останні роки серед найбільш важливих ланок патогенезу вказаних захворювань велику увагу привертає система ангіогенезу [5–8]. В ряді досліджень були отримані дані про активацію утворення проангіогенних факторів і при ГХ, і при АО. Найбільш вагомою причиною такої активації проангіогенних факторів вважається гіпоксія тканин, яка є системною й найбільш вираженою при ГХ. Однак і при АО виявляються ознаки значної і дифузної гіпоксії жирової тканини, перш за все внаслідок збільшення кількості адипоцитів [5, 9–12]. Одними з ключових проангіогенних факторів є васкулоендоТЕЛІАЛЬНИЙ фактор росту (ВЕФР) і ангіопоетин-2 (Анг-2) [5, 9, 13, 14]. На сьогодні в літературі переважають свідчення про підвищення продукції цих факторів при ГХ і АО, а також про те, що

вказане підвищення має негативне патогенетичне значення і сприяє активації запалення, атерогенезу та ураження серцево-судинної системи [6, 11, 13, 14]. Великий інтерес дослідників також викликає проблема терапевтичної корекції проангіогенної активації при ГХ і АО. Однак в літературі існують лише поодинокі й суперечливі дані про вплив деяких антигіпертензивних (блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і гіполіпідемічних препаратів (статици) на рівні ВЕФР і Анг-2 у хворих на ГХ [7, 15, 16].

У зв'язку з викладеним метою дослідження було вивчення рівнів Анг-2 та ВЕФР в крові хворих на ГХ з АО в динаміці 12-тижневої комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії.

**Матеріал і методи.** Було обстежено 70 хворих на ГХ 2-го–3-го ступеня з АО I–II ступеня віком від 36 до 69 років на базі відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

У 58 (83%) хворих була діагностована дисліпідемія, у 21 (30 %) хворого – гіперглі-

кемія натще та/або порушення толерантності до глюкози, у 47 хворих (67 %) – інсуліно-резистентність, індекс НОМА – 2,77 і більше [3]. У 18 хворих (26 %) виявлена стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС), у 37 (53 %) хворих – серцева недостатність (СН) І стадії зі збереженою фракцією викиду.

Критеріями виключення з дослідження були наявність у хворих симптоматичної АГ, цукрового діабету, гострих і хронічних запальних процесів, клінічно вираженої хвороби нирок і печінки, захворювань ендокринних органів і крові, гострих серцево-судинних захворювань, ІХС і СН високих градацій.

Всім хворим проведено загально-клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Рівні ліпідів і глюкози крові визначали ферментативним методом за допомогою аналізатора «Humareazer» (Німеччина). Оцінку вуглеводного обміну проводили за рівнем глюкози крові та інсуліну натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту. Рівні інсуліну в крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів фірми DRG (Німеччина). Інсуліно-резистентність розраховували за допомогою алгоритму НОМА (Homeostatic Model Assessment). Рівні Анг-2 і ВЕФР в крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних планшетів ELISA фірм R&D Systems і Invitrogen (США). Також вивчали вплив комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії на рівні в крові Анг-2 та ВЕФР у хворих на ГХ з АО. В якості антигіпертензивних препаратів були застосовані БРА II олмесартан, антагоніст кальцію (АК) III покоління дигідропіридинового ряду пролонгованої дії лерканідипін та високоселективний бета-адреноблокатор (БАБ) з вазодилатуючою дією небіволлол. Препарати застосовували поетапно: спочатку комбінацію олмесартану в добовій дозі 20–40 мг і лерканідипіну в добовій дозі 10–20 мг. В разі недостиження цільових рівнів артеріального тиску (АТ) через 4 тижні додавали третій препарат – небіволлол в добовій дозі 5 мг. Усім хворим призначали гіполіпідемічний препарат з групи статинів – аторвастатин у добовій дозі 20 мг, також надавали рекомендації щодо гіпокалорійної дієти та обмеження вживання вуглеводів, які легко засвоюються, насичених жирів та пуринів. Терапія і спостереження проводилось протягом 12 тижнів.

Отримані результати статистично обробили з використанням U-критерію Манна–Уїтні, кореляційного аналізу (r Спірмена), методу логістичної регресії. Перевірка на нормальність проводилась за критерієм згоди Колмогорова–Смирнова. При обробці статистичних результатів враховували той факт, що запропоновані до аналізу і вивчення ознаки не мали нормального розподілу в групах. Тому в роботі основні дані представлені у вигляді медіани і інтерквартильного інтервалу (Ме [25%; 75%]). Величина довірчого інтервалу, який був прийнятий за статистично достовірний, становила 95 % (рівень значущості  $p = 0,05$ ).

**Результати та їх обговорення.** Було встановлено, що через 4 тижні лікування двокомпонентною комбінацією антигіпертензивних препаратів – олмесартаном і лерканідипіном (1-ша група), цільові рівні АТ були досягнуті у 40 (57 %) хворих. Цим хворим була продовжена вказана двокомпонентна терапія. Тим хворим, у яких через чотири тижні терапії рівні АТ залишались вищими за цільові [30 (43 %) хворих], був доданий третій антигіпертензивний препарат – небіволлол (2-га група). При обстеженні через 12 тижнів була виявлена висока ефективність антигіпертензивної терапії в обох групах: при двокомпонентній терапії цільові рівні АТ були досягнуті у 35 (88 %) хворих, при трикомпонентній – у 25 (83 %).

Вивчення рівнів Анг-2 в крові обстежених хворих в динаміці терапії виявило наступне. Під впливом обох варіантів антигіпертензивної терапії на тлі статинотерапії та рекомендацій щодо дієти встановлено достовірне зниження рівнів Анг-2 в крові після 12-тижневого лікування. Однак при розподіленні хворих на групи, які отримували дво- і трикомпонентну антигіпертензивну терапію, виявилось, що достовірне зниження рівнів Анг-2 в крові реєструється тільки в групі з трикомпонентною терапією [(з 2604,25(1968,650; 2754,30) пг/мл до 1615,25(1380,45; 1751,50) пг/мл,  $p < 0,01$ ].

Таким чином, достовірне зниження рівнів Анг-2 в крові, яке спостерігалось у хворих на ГХ з АО, було обумовлене перш за все внеском трикомпонентної антигіпертензивної терапії.

Подальший аналіз дозволив встановити, що характер змін рівнів Анг-2 в крові хворих залежав від ефективності антигіпертензивної терапії. Так, у хворих на АГ з АО,

у яких через 12 тижнів лікування двома та трьома антигіпертензивними препаратами були досягнуті цільові рівні АТ, встановлено достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження рівнів Анг-2 в крові в динаміці лікування з 2112,15 (1950,00; 2498,05) пг/мл до 1633,80 (1547,20; 1726,70) пг/мл. В той же час у хворих, у яких після даного терміну лікування цільові рівні АТ не були досягнуті, достовірної зміни рівнів Анг-2 в крові не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Вивчення рівнів ВЕФР у крові обстежених хворих в динаміці 12-тижневої терапії не виявило достовірних змін: рівень ВЕФР в крові до початку лікування – 158,64 (101,75; 218,19) пг/мл, після 12-тижневого лікування – 161,09 (117,04; 251,79) пг/мл,  $p > 0,05$ .

Висока ефективність дво- та трикомпонентної антигіпертензивної терапії на тлі статинотерапії в обох групах хворих асоціювалася з позитивними змінами метаболічних показників. Встановлено достовірне зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) з 5,31(4,92; 5,59) ммоль/л до 4,88 (4,27; 5,07) ммоль/л ( $p < 0,001$ ) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з 3,37(2,90; 3,65) ммоль/л до 2,47 (2,30; 3,26) ммоль/л ( $p < 0,001$ ) у обстежених хворих на ГХ з АО через 12 тижнів лікування. Крім того, вказана терапія не погіршувала показники вуглеводного обміну і не підвищувала інсулінорезистентність.

Проведення кореляційного аналізу між рівнями Анг-2 і ВЕФР в крові та іншими показниками, що вивчалися, дозволило встановити позитивні достовірні кореляції між ступенем зниження в динаміці 12-тижневої терапії рівнів Анг-2 в крові і ступенем зниження рівнів САТ ( $r=+0,51$ ;  $p < 0,001$ ) і ДАТ ( $r=+0,55$ ;  $p < 0,001$ ).

Результати вивчення змін рівнів Анг-2 в крові під впливом даних варіантів терапії свідчать про достовірне зниження в крові Анг-2 у хворих на ГХ з АО, але тільки у тих, у яких через 12 тижнів терапії були досягнуті цільові рівні АТ.

Аналізуючи результати дослідження, треба вказати, що раніше нами було встановлено достовірне підвищення рівнів в крові Анг-2 у хворих на ГХ в порівнянні з практично здоровими особами. Особливо виражене підвищення рівнів в крові цього фактора було виявлено у хворих на ГХ в поєднанні з АО [15]. З урахуванням існуючих в літературі уявлень про ключову роль Анг-2 в дестабілізації

ендотелію та ініціації запальних процесів [8, 13, 14] отримані нами дані про активацію продукції цього фактора при ГХ і особливо при її поєднанні з АО можуть розглядатися в якості патогенетично несприятливих змін, які ведуть до прогресування патологічної перебудови судин у цих хворих.

Виявлене нами зниження в крові потужного проангіогенного і прозапального фактора Анг-2 у хворих на ГХ з АО, у яких був досягнутий повний антигіпертензивний ефект після вказаної комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії, має важливе значення для гальмування ураження судин у цієї категорії хворих.

Щодо ВЕФР, то нами раніше було виявлено достовірне підвищення рівнів цього фактора в крові хворих на ГХ, у тому числі і з АО, особливо при наявності стабільної стенокардії I–II функціональних класів, ГХС та гіперглікемії натще [17]. Тобто при ГХ з АО відбувається також значна активація продукції та іншого потужного проангіогенного й прозапального фактора – ВЕФР [5, 6, 11 ], однак проведена 12-тижнева комбінована антигіпертензивна і гіполіпідемічна терапія у обстеженого нами контингенту хворих не знизила рівнів цього фактора в крові. Можливо, це обумовлене коротким терміном терапії і потрібно більш тривале спостереження.

Таким чином, антигіпертензивна терапія олмесартаном і лерканідипіном з подальшим додаванням небівололу в разі необхідності на тлі гіполіпідемічної терапії аторвастатином дозволяє досягти високої антигіпертензивної ефективності у хворих на ГХ 2-го–3-го ступеня з АО I–II ступеня вже через 12 тижнів лікування, покращує показники ліпідного обміну і не погіршує чутливість тканин до інсуліну. При цьому у хворих, у яких вказана терапія приводила до досягнення цільових рівнів АТ, спостерігалось достовірне зниження в крові одного з потужних проангіогенних і прозапальних факторів Анг-2, що має важливе значення для гальмування ГХ.

### Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу 2-го–3-го ступеня з абдомінальним ожирінням I–II ступеня двокомпонентна антигіпертензивна терапія олмесартаном і лерканідипіном дозволяє досягти цільових рівнів АТ у 57 % випадків через чотири тижні. Додаткове застосування небівололу у хворих з недосягнутими

цільовими рівнями АТ підвищує ефективність терапії до 83 % через 12 тижнів. В групі хворих, у яких терапія олмесартаном і лерканидипіном через чотири тижні приводила до досягнення цільових рівнів АТ, при її продовженні до 12 тижнів частота досягнення антигіпертензивного ефекту підвищувалась до 88 %.

2. Проведення 12-тижневої дво- і трикомпонентної антигіпертензивної терапії на тлі гіполіпідемічної терапії аторвастатином і дієтичних рекомендацій приводило до достовірного зниження рівнів в крові загального холестерину та ХС ЛПНЩ і не підвищувало інсулінорезистентність.

3. Виявлено, що характер змін рівнів Анг-2 в крові хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням залежав від ефективності антигіпертензивної терапії: у хворих, у яких після 12 тижнів дво- і трикомпонентної антигіпертензивної терапії досягались цільові рівні АТ, виявлялось і достовірне зниження рівнів Анг-2 в крові. В підгрупі хворих, у яких цільові рівні АТ не досягались, достовірних змін рівнів у крові Анг-2 не відмічалось.

4. Достовірних змін рівнів ВЕФР в крові у обстежених хворих після 12-тижневої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії не виявлялось.

### Література

1. Гипертоническая болезнь и ожирение: монография / А.Н. Беловол, В.В. Школьник, Г.Д. Фадеенко, А.Б. Тверетинов. – Тернополь: ТГМУ, 2013. – 344 с.
2. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня ожиріння / О.І. Мітченко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник та ін. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 3. – С. 13–19.
3. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: МОРІОН, 2011. – 400 с.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2013. – № 31. – P. 1281–1357.
5. Гавриленко Т.И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 87–95.
6. Коненков В.И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В.И. Коненков, В.В. Климонтов // Diabetes mellitus. – 2012. – № 4. – P. 17–27.
7. Лишневская В.Ю. Возрастные особенности коррекции эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В.Ю. Лишневская, Е.И. Парасюк // Сімейна медицина. – 2011. – № 2. – С. 50–52.
8. Circulating angiopoietin-2 and soluble Tie-2 in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / S. Rasul, M.H. Reiter, A. Ilhan, et al. // Cardiovascular Diabetology. – 2011. – Vol. 186. – P. 1475–1479.
9. Колеснікова Р.В. Артеріальна гіпертензія та ожиріння в жінок у перименопаузі: вирішені та невирішені питання / Р.В. Колеснікова, М.В. Яресько // Український терапевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 86–90.
10. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension / Ebinc F. Ayerden, E. Haksun, D.B. Ulver // Intern Med. – 2008. – Vol. 47 (17). – P. 1511–1516.
11. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function // W. Lieb, R. Safa, E.J. Benjamin, et al. // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1121–1127.
12. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance / J. Ye // International J. Obesity. – 2009. – Vol. 33. – P. 54–66.
13. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation / U. Fiedler, Y. Reiss, M. Scharpfenecker, et al. // Trend. Immunol. – 2006. – Vol. 27. – P. 552–558.
14. Angioproten-1 mediates inhibition of hypertension – induced release of angiopoietin-2 from endothelial cells / T. Korff, E. Ernst, R. Nobiling, et al. // Cardiovascular Reserch. – 2012. – Vol. 94. – P. 510–518.

15. Ангіопоетин-2 у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням / О.В. Мисниченко, І.О. Снігурська, М.Ю. Пенькова и др. // Український терапевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 32–38.

16. Circulating angiopoietin-2 in essential hypertension: relation to atherosclerosis, vascular inflammation, and treatment with olmesartan/pravastatin / S. David, P. Kümpers, A. Lukasz, et al. // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27 (№ 8). – P. 1641–1647.

17. Взаємоз'язки васкулоендотеліального фактора росту з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу / С.М. Коваль, І.О. Снігурська, О.В. Мисниченко и др. // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 46–51.

9. Влияние различных доз статинов на коронарный ангиогенез у больных ИБС / И.В. Сергиенко, А.Е. Семенова, В.В. Масенко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 5. – С. 22–28.

### ***О.В. Мисниченко***

#### **УРОВНИ АНГИОПОЭТИНА-2 И ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В ДИНАМИКЕ 12-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Изучались уровни в крови ангиопоэтина-2 и васкулоэндотелиального фактора роста у 70 больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением в динамике 12-недельной комбинированной антигипертензивной (ольмесартан и лерканидипин с добавлением в случае недостижения целевых уровней артериального давления небиволола) и гиполипидемической (аторвастатин) терапии. Установлено, что изменения уровней в крови ангиопоэтина-2 зависели от эффективности антигипертензивной терапии. Достоверное их снижение в крови было выявлено только у тех больных, у которых были достигнуты целевые уровни артериального давления через 12 недель терапии. Достоверного снижения исходно повышенных уровней васкулоэндотелиального фактора роста в крови у больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением за данный период лечения не установлено.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение, ангиопоэтин-2, васкулоэндотелиальный фактор роста, липидный и углеводный обмен, 12-недельная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия.

### ***О.В. Мисныченко***

#### **LEVELS OF ANGIOPOIETIN-2 AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND ABDOMINAL OBESITY AFTER 12 WEEKS OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE AND LIPID-LOWERING TREATMENT**

Blood levels of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor in 70 hypertensive patients with abdominal obesity were studied in the dynamics of 12-week combined antihypertensive treatment (olmesartan and lercanidipine, with nebivolol added in case of failure to achieve the target values of blood pressure) and lipid-lowering (atorvastatin) therapy. Changes of angiopoietin-2 blood levels appeared to depend on the effectiveness of antihypertensive therapy. A significant reduction in angiopoietin-2 blood levels was found only in patients who reached their target BP values after 12 weeks of treatment. For patients with essential hypertension and abdominal obesity, no significant decrease in the initially elevated levels of vascular endothelial growth factor was established over the period of treatment.

**Key words:** essential hypertension, abdominal obesity, angiopoietin-2, vascular endothelial growth factor, lipid and glucose exchange, 12 weeks antihypertensive and lipid-lowering treatment.

*Поступила 26.02.16*



## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 579.61:616-093/-098:615.371/.372:578.828

*Н.І. Коваленко, Л.І. Чернікова**Харківський національний медичний університет***СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ВАКЦИН ПРОТИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ**

Проведено аналіз літератури щодо перспектив використання різних типів вакцин для профілактики ВІЛ-інфекції. Висвітлюються питання вивчення і розроблення імуногенів, здатних індукувати різні ланки імунної відповіді й формувати протективний імунітет. Розглянуто результати досліджень, спрямованих на вивчення просторової структури епітопів білків оболонки ВІЛ і конструювання вакцин, які ефективно представляли б ці епітопи імунній системі. Проаналізовано дані дослідження векторних і генно-інженерних вакцин, вивчено механізм їх дії, насамперед внаслідок індукції нейтралізуючих антитіл широкого спектра.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, векторні вакцини, генно-інженерні вакцини, нейтралізуючі антитіла широкого спектра.

ВІЛ-інфекція залишається однією з основних глобальних проблем охорони здоров'я: вже більше 39 млн людей у світі померли від хвороб, які розвиваються на фоні синдрому набутого імунodefіциту. В середньому кожен рік помирає більш ніж 1,5 млн хворих. За станом на кінець 2014 р. у світі налічувалось близько 36,9 (34,3–41,4) млн осіб з ВІЛ-інфекцією, причому 2 (1,9–2,2) млн осіб були інфіковані тільки протягом 2014 р. [1].

Сьогодні існують декілька десятків препаратів, які уповільнюють розмноження вірусу. Також створені й експериментальні версії вакцин від ВІЛ, які проходять різні стадії випробування. Однак способів повноцінного захисту від вірусу поки не існує.

Незважаючи на те, що в лікуванні ВІЛ-інфекції досягнуто значних успіхів, зниження її рівня в одних регіонах перебивається його зростанням в інших. Так, на кожних двох пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію, припадає п'ять нових ВІЛ-інфікованих [2].

Після експериментального підтвердження можливості індукції імунної відповіді проти ВІЛ вакцинними препаратами активізувалися фундаментальні та експериментальні дослідження антиВІЛвакцин. При створенні ефективних вакцин вченим нале-

жить вирішити низку проблем. Насамперед вірус може передаватися як у вигляді вільних вірусних частинок, так і всередині інфікованих клітин. Тому вакцина повинна стимулювати різні механізми імунного захисту, як гуморальну, так і клітинну ланку імунітету.

Інша проблема – це різноманіття типів і підтипів ВІЛ, що пов'язано зі здатністю вірусу швидко мутувати, у зв'язку з чим імунна система не встигає до них адаптуватися [3]. Розвиток множинних мутацій є значною перешкодою для створення ефективних вакцин проти вірусу. Ефект одночасного захисту від кількох типів вірусу був доведений на мавпах за допомогою вакцини на основі вірусу імунodefіциту мавп [4–6].

ВІЛ пошкоджує і саму імунну систему, швидко і ефективно створює резервуар для генетичного матеріалу вірусу, який може зберігатися в організмі людини роками. Крім того, результати досліджень показали, що природна імунна відповідь на ВІЛ-інфекцію є неадекватною, тобто вона є специфічною, але не є проєктивною: при наявності специфічних антитіл і Т-лімфоцитів елімінації вірусу із організму людини не відбувається [7, 8]. У той же час ефективна вакцина проти ВІЛ повинна викликати протективну імунну відповідь.

© Н.І. Коваленко, Л.І. Чернікова, 2016

Випробування вакцин від ВІЛ проходять в Канаді, США, Нідерландах, Японії, Росії, Таїланді та інших країнах. Потрібно відзначити, що вченими досліджуються різні механізми протидії вірусу імунодефіциту. Насамперед розробляються вакцини, які індукують антитіла до специфічних вірусних білків gp41 і gp120, які беруть участь у адгезії і проникненні вірусу в клітину. З іншого боку, можна стимулювати імунну систему на вироблення імунних клітин, які будуть знищувати інфіковані вірусом клітини.

Останнім часом було багато заявок на розробку різних вакцин для профілактики ВІЛ-інфекції, які зараз проходять різні стадії дослідження. Так, наприклад, американською компанією VaxGen була створена вакцина AIDSVAX, яка містить отримані генно-інженерним методом білки оболонки ВІЛ gp120. Вакцина ALVAC-HIV, розроблена французькою фармацевтичною компанією Sanofi-Pasteur, містить ослаблений штам вірусу віспи канарок, в геном якого інтегровані три гени ВІЛ, що кодують його білки: внутрішній, регуляторний і поверхневий gp120. Результати клінічних досліджень RV144 на добровольцях, які належали до групи підвищеного ризику, проведених в Таїланді, показали 30%-ву ефективність комбінованої імунізації обома вакцинами [9]. Причому перший компонент цієї вакцини – ALVAC, спрямований на формування відповіді в клітинній ланці імунітету людини, а другий – AIDSVAX, – у гуморальній. Нові дослідження вакцини будуть проведені в Африці. Для цього вакцина буде модифікована за рахунок білків під домінуючий в Африці підтип С замість спрямованості на підтипи А/Е, як у попередній вакцині, що досліджувалась у Таїланді.

Ідеальна вакцина проти ВІЛ, на думку вчених, має стимулювати продукцію достатньої кількості антитіл до білка вірусу gp120, що будуть здатні проникати через оболонку полісахаридів, які захищають gp120, або руйнувати їх, і мати високу спорідненість до амінокислотних послідовностей як петлі V1 gp120, так і петлі V2 [10, 11]. Антитіла з такими параметрами відомі як нейтралізуючі антитіла широкого спектра дії. Нещодавно були відкриті ще три нові основні мішені на шипах оболонки ВІЛ для таких антитіл (sites of vulnerability), а саме ділянка зв'язування рецептора CD4, ділянка в основі петлі V3 і на білку оболонки gp41 [12].

Експериментальна вакцина RV144 в дослідженнях у Таїланді продемонструвала лише часткову відповідність даному ідеалу. В клінічних дослідженнях було продемонстровано середній рівень ефективності комплексної кандидатної вакцини ALVAC/AIDSVAX, проте вона не індукувала ні утворення нейтралізуючих антитіл широкого спектра до ВІЛ, ні широкореактивних ВІЛ-специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів [10]. Ці дані вказують на те, що протективний ефект дослідженої вакцини може бути опосередкований в тому числі й механізмами, не пов'язаними з нейтралізацією ВІЛ, а саме антитілозалежною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю, антитілозалежним клітинно-опосередкованим пригніченням вірусу або іншими варіантами імунної відповіді [13]. Дослідники вважають, що модифікація ALVAC/AIDSVAX дозволить спрямувати імунну відповідь у потрібному напрямку.

Для більшості вірусних інфекцій поява антитіл, зокрема нейтралізуючих, тісно корелює з елімінацією вірусу і наступним захистом від повторної інфекції. Таким чином, індукція нейтралізуючих антитіл є золотим стандартом вакцинного захисту від інфекцій. Таке завдання ставиться і при розробці вакцин проти ВІЛ-інфекції. Пасивний переніс суміші декількох нейтралізуючих антитіл широкого спектра призводив до повного захисту від інфекції SIV на моделі на мавпах [14].

У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів у ранній період вірусної інфекції нейтралізуючі антитіла направлені проти різних варіабельних ділянок gp120. Внаслідок високої варіабельності амінокислотних послідовностей даних ділянок молекули gp120 ВІЛ уникає антитільної відповіді шляхом швидкого формування відповідних мутацій. Тому в більшості пацієнтів утворюються антитіла, які розпізнають штамп, що циркулює в їх організмі, але слабо нейтралізують штами ВІЛ, виділені від інших пацієнтів [15, 16]. Напроти, антитіла, які нейтралізують широкий спектр штамів вірусу, спрямовані проти висококонсервативних ділянок білків оболонки ВІЛ, які необхідні для проникнення вірусу в клітину хазяїна. На жаль, ці ділянки частково занурені у вірусну оболонку і недоступні для розпізнавання імунною системою. З цієї причини антитіла широкого спектра дії рідко зустрічаються в сироватці крові у пацієнтів у гострий період інфекції. Звичайно вони вияв-

ляються як мінімум через 1–2 роки після інфікування, тобто після встановлення персистоючої інфекції. У 10–30 % інфікованих через 2–4 роки з'являються антитіла, що здатні нейтралізувати різноманітні вірусні ізоляти [15, 17, 18]. Введення такої сироватки інфікованих людей шимпанзе захищало їх від ВІЛ-1 [19].

Оскільки у разі природного розвитку специфічної імунної відповіді до ВІЛ не відбувається швидкого утворення нейтралізуючих антитіл широкого спектра, індукція утворення таких антитіл є ключовою проблемою [20]. АнтиВІЛвакцини, які були б здатні індукувати продукцію нейтралізуючих антитіл широкого спектра до або відразу після контакту з ВІЛ, можуть бути високоефективними.

Недостатнє використання потенціалу нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії при розробці вакцин було пов'язане з наявністю нерозв'язаних питань щодо їх продукції в організмі, механізму дії, а також розуміння особливостей їх молекулярної структури та взаємодії з ВІЛ.

Вакцини, які містять тільки ДНК, не мають достатньо потужних імуногенних властивостей, однак виявилось, що ДНК-вакцина посилює імуногенність вірусних векторів. Це дозволило розробити методику комбінованої вакцинації, коли спочатку вводять ДНК-вакцину (формування первинної імунної відповіді), а потім вірусні вектори (бустування імунної відповіді).

Існують повідомлення і про більш успішні результати. Група дослідників із Duke University School of Medicine (Північна Кароліна) виявила у крові африканського донора зріле антитіло широкого спектра дії вже через 136 днів після інфікування ВІЛ-1, яке назвали CN103 і яке нейтралізувало близько 55 % вірусних частинок. Тобто існує можливість штучного стимулювання вироблення організмом подібних антитіл. Дослідникам вдалося виділити клітини-попередники В-лімфоцитів, які синтезують даний вид антитіл. Було встановлено, що стимуляція вироблення таких антитіл і наступний спектр їх дії обумовлені різноманіттям підтипів вірусу, що присутні у крові на той момент і які починають зв'язуватися цими антитілами одразу після їх утворення, тобто на самому ранньому етапі ВІЛ-інфекції [21].

Подальші дослідження показали, що низька ефективність вакцини RV144 прямо корелює з концентраціями імуноглобулінів

класу А і обернено пропорційна концентрації імуноглобулінів класу G. Була висунута гіпотеза про здатність IgA конкурентним способом послаблювати імунну відповідь, опосередковану через IgG. Дослідження продемонстрували, що сироваткові мономерні IgA, ізольовані від пацієнтів, які не показали протективного ефекту вакцини, пригнічували здатність натуральних кілерів знищувати інфіковані вірусом CD4<sup>+</sup>-клітини, «вкриті» індукованими вакциною імуноглобулінами G. Здатність специфічних антитіл IgA до оболонки ВІЛ модулювати поствакцинальний імунітет через пригнічення ефекторної функції антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності виявилася ще одним важливим кроком на шляху розуміння принципів, які можуть стати фундаментом для створення ефективної вакцини проти ВІЛ [10, 11, 22].

Розуміння механізмів дії вакцини в поєднанні з відкриттям нейтралізуючих антитіл здатне кардинально змінити підходи, які використовуються сьогодні для створення профілактичних і лікувальних вакцин проти ВІЛ-інфекції.

Група вчених з Oregon Health & Science University провела успішне дослідження розробленої ними вакцини, яка складається з модифікованого цитомегаловірусу мавп, у геном якого вбудовані гени високопатогенного штаму SIV. Результати досліджень показали, що вакцина допомогла повністю позбутися вірусу у половини піддослідних макак-резусів [23]. На думку авторів, вакцина мобілізувала ефекторні Т-клітини пам'яті, які руйнували уражені вірусом клітини.

Перша вакцина на основі генно-інженерного вірусу імунодефіциту людини (SAV001), розроблена компаніями Western University (Канада) і Sumagen Canada, успішно пройшла I фазу клінічних досліджень в період з березня 2012 до серпня 2013 р. У ході дослідження було з'ясовано, що антитіла проти антигену вірусу p24 зросли у 64 рази, а антитіла проти антигену gp120 – у 8 разів. Антитіла до антигену gp120 представляють собою нейтралізуючі антитіла широкого спектра дії, за допомогою яких імунна система буде здатна боротися з ВІЛ-інфекцією. Наразі дослідники готуються до II і III фаз досліджень [24].

У період з 2008 до 2012 р. пройшли I фазу клінічних досліджень вакцини «Комбi-ВІЧвак» ДНЦ «Вектор», «ВІЧРЕПОЛ» Інституту імунології ФМБА Росії, «ДНК-4» НДІ

особливо чистих препаратів та Санкт-Петербурзького біомедичного центру. В ході досліджень вакцини викликали як гуморальну, так і клітинну імунну відповідь і показали добру переносимість. II фаза клінічних досліджень полягала у вивченні ефективності і безпеки використання препарату у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [25].

Узагальнюючи викладене, можна зробити висновок, що традиційні методи створення вакцин практично непридатні для ВІЛ-інфекції з ряду причин: механізм дії класичних вакцин здебільшого нагадує природний імунітет, який залишається у людини після хвороби, але якого ВІЛ-інфекція не індукує; найбільш імуногенні вакцини містять послаблений живий або вбитий вірус, але інактивовані ВІЛ не індукує імунної відповіді, а живий не використовується з міркувань безпеки. Висока мінливість, різноманітні антигенні типи і підтипи, тривалий латентний період, персистенція в інфікованих клітинах у формі провірусу створюють серйозні проблеми у розробці вакцин.

Значна частина сучасних досліджень спрямована на вивчення просторової структури епітопів білків оболонки ВІЛ, особливо сайтів зв'язування нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії, і конструювання вакцин, які ефективно представляли б ці епітопи імунній системі в їх природній конформації [26]. Така вакцина зможе індукувати вироблення нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії і, тим самим, забезпечити ефективний захист від ВІЛ-інфекції [27, 28]. Проте всі нейтралізуючі антитіла широкого спектра дії з'являються тільки після кількох років хронічної інфекції. Передбачається, що такі структурні особливості формуються в результаті комплексного еволюційного процесу так

званої соматичної гіпермутації, яка з часом призводить до генерації В-лімфоцитів, що продукують високоавідні ВІЛ-специфічні антитіла [29]. Наразі йде інтенсивне вивчення етапів еволюційного процесу з метою виявлення, яким чином відбувається розвиток В-лімфоцитів для продукції нейтралізуючих антитіл широкого спектра, і створення нових вакцин, які могли б прискорити цей процес [14]. Такі вакцини мають індукувати імунну відповідь, яка буде краща за природну і запобігатиме ВІЛ-інфекції або елімінації ВІЛ з організму людини, тобто буде протективною. Зовсім недавно були виявлені нові антигенні властивості білків оболонки підтипу С вірусу, а саме зовнішня ділянка gp145 (membrane-proximal external region – MPER), яка зараз розглядається як потенційний імуноген для створення вакцини [30].

Ще одним напрямком досліджень є створення ефективних векторів для доставки вірусних антигенів. Однією із розробок є рекомбінантна вакцина BCG, яка експресує модифіковані вірусні гени Gag і RT. В дослідях на мишах вакцина викликала індукцію специфічних CD4-лімфоцитів проти вірусних антигенів у досить високих титрах [31, 32].

Таким чином, результати досліджень відкривають шлях до потенційної розробки «дво-направлених» вакцин і створення імуногенів, які здатні індукувати антитіла з широкою нейтралізуючою дією та ефективний клітинний імунітет. Важливою задачею розробників антиВІЛвакцин є конструювання препаратів, які б індукували протективну імунну відповідь. Використання нових методів досліджень щодо вивчення нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії допоможе розробити вакцини, які б могли індукувати утворення таких антитіл.

## Література

1. Информационный бюллетень ВОЗ. – Июль 2015 г. – № 360. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/>
2. Global AIDS response progress reporting 2015. Режим доступа: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2702\\_GARPR2015guidelines\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf)
3. Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection / B. Gaschen, J. Taylor, K. Yusim et al. // Science. – 2002. – Vol. 296. – P. 2354–2360.
4. Effective, low-titer antibody protection against low-dose repeated mucosal SHIV challenge in macaques / A.J. Hessel, P. Poignard, M. Hunter et al. // Nat. Med. – 2009 Aug. – Vol. 15. – P. 951–954.
5. Broadly neutralizing human anti-HIV antibody 2G12 is effective in protection against mucosal SHIV challenge even at low serum neutralizing titers / A.J. Hessel, E.G. Rakasz, P. Poignard et al. // PLoS pathogens. – 2009 May. – Vol. 5, № 5. – e1000433.

6. Broadly neutralizing monoclonal antibodies 2F5 and 4E10 directed against the human immunodeficiency virus type 1 gp41 membrane-proximal external region protect against mucosal challenge by simian-human immunodeficiency virus SHIVBa-L / A.J. Hessel, E.G. Rakasz, D.M. Tehrani et al. // *J. Virology*. – 2010 Feb. – Vol. 84, № 3. – P. 1302–1313.
7. *Johnston M.I.* HIV vaccine development – improving on natural immunity / M.I. Johnston, A.S. Fauci // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 873–875.
8. Клинические испытания первой отечественной анти-ВИЧ/СПИД-вакцины / Р.М. Хаитов, А.В. Решетников, И.Г. Сидорович и др. – Москва, 2009. – 656.
9. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand / S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum, S. Nitayaphan et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 3, № 361. – P. 2209–2220.
10. *O'Connell R.J.* HIV vaccine efficacy and immune correlates of risk / R.J. O'Connell, J.L. Excler // *Curr. HIV Res.* – 2013. – Vol. 11, № 6. – P. 450–463.
11. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial / B.F. Haynes, P.B. Gilbert, M.J. McElrath, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, № 14. – P. 1275–1286.
12. *Kwong P.D.* Human antibodies that neutralize HIV-1: identification, structures, and B cell ontogenies / P.D. Kwong, J.R. Mascola // *Immunity*. – 2012. – Vol. 21, № 37. – P. 412–420.
13. Antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediating antibodies from an HIV-1 vaccine efficacy trial target multiple epitopes and preferentially use the VH1 gene family / M. Bonsignori, J. Pollara, M.A. Moody, et al. // *J. Virology*. – 2012. – Vol. 86, № 21. – P. 11521–11532.
14. Report of the Cent Gardes HIV Vaccine Conference: The B-cell Response to HIV. Part 1: Broadly Neutralizing Antibodies Fondation Mérieux Conference Center, Veyrier du Lac, France, 5–7 November 2012 / M.P. Girard, V. Picot, C. Longuet et al. // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31, № 29. – P. 2979–2983.
15. Characteristics of the earliest cross-neutralizing antibody response to HIV-1 / I. Mikell, D.N. Sather, Kalams et al. // *PLoS Pathogens*. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. e1001251.
16. Emergence of broadly neutralizing antibodies and viral coevolution in two subjects during the early stages of infection with human immunodeficiency virus type 1 / D.N. Sather, S. Carbonetti, D.C. Malherbe, et al. // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88, № 22. – P. 12968–12981.
17. HIV-1 neutralization breadth develops incrementally over 4 years and is associated with CD4<sup>+</sup> T-cell decline and high viral load during acute infection / E.S. Gray, M.C. Madiga, T. Hermanus, et al. // *J. Virology*. – 2011. – Vol. 85, № 10. – P. 4828–4840.
18. Factors associated with the development of cross-reactive neutralizing antibodies during human immunodeficiency virus type 1 infection / D.N. Sather, J. Armann, L.K. Ching et al. // *J. Virology*. – 2009. – Vol. 83, № 2. – P. 757–769.
19. Prevention of HIV infection by passive immunization with HIVIG or CD4-IgG / J.W. Eichberg, K.K. Murthy, R.H. Ward, A.M. Prince // *AIDS research and human retroviruses*. – 1992. – Vol. 8, № 8. – P. 1515.
20. Antibody neutralization and escape by HIV-1 / X. Wei, J.M. Decker, S. Wang et al. // *Nature*. – 2003. – Vol. 422, № 6929. – P. 307–312.
21. Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus / H.X. Liao, Rebecca Lynch, Tongqing Zhou, et al. // *Nature*. – 2013. – Vol. 496. – P. 469–476.
22. *Excelsior J.L.* Novel direction in HIV-1 vaccines revealed from clinical trials / J.L. Excelsior, G.D. Tomaras, N.D. Russell // *Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 421–431.
23. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection / S.G. Hansen, M. Piatak Jr, A.B. Ventura, C.M. Hughes // *Nature*. – 2013. – Vol. 502. – P. 100–104.
24. *Winders J.* HIV vaccine produces no adverse effects in trials / J. Winders // *Western news*. – 03.09.2013. Режим доступу: <http://news.westernu.ca/2013/09/hiv-vaccine-produces-no-adverse-effects-in-trials/>
25. 30 лет спустя: в России тестируют вакцину против ВИЧ. Режим доступа: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/10/15/436hiv/>
26. *Mascola J.R.* HIV-1 neutralizing antibodies: understanding nature's pathways / J.R. Mascola, B.F. Haynes // *Immunol. Rev.* – 2013. – Vol. 254, № 1. – P. 225–244.
27. *van Gils M.J.* Broadly neutralizing antibodies against HIV-1: templates for a vaccine / M.J. van Gils, R.W. Sanders // *Virology*. – 2013. – Vol. 435, № 1. – P. 46–56.

28. Hoxie J.A. Toward an antibody-based HIV-1 vaccine / J.A. Hoxie // Annu. Rev. Med. – 2010. – Vol. 61. – P. 135–152.

29. Sadanand S. Broadly neutralizing antibodies against HIV: New insights to inform vaccine design / S. Sadanand, T.J. Suscovich, G. Alter // Annu. Rev. Med. – 2015 Nov 9. [Epub ahead of print]. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26565674>

30. Comparable Antigenicity and immunogenicity of oligomeric forms of a novel, acute HIV-1 subtype C gp145 envelope for use in preclinical and clinical vaccine research / L. Wiczorek, S.J. Krebs, V. Kalyanaraman, et al. // J. Virol. – 2015. – Vol. 89, № 15. – P. 7478–7493.

31. Priming with recombinant auxotrophic BCG expressing HIV-1 Gag, RT and Gp120 and boosting with recombinant MVA induces a robust T cell response in mice / R. Chapman, H. Stutz, W.Jr. Jacobs, et al. // PLoS. One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – e71601. doi: 10.1371/journal.pone.0071601. Collection 2013h

32. The use of directed evolution to create a stable and Immunogenic recombinant BCG expressing a modified HIV-1 Gag antigen / R. Chapman, W.R. Bourn, E. Shephard, et al. // PLoS. One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – e103314. doi: 10.1371/journal.pone.0103314. eCollection 2014

**Н.И. Коваленко, Л.И. Черникова**

#### **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН ПРОТИВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

Проанализированы данные литературы, касающиеся перспектив использования разных типов вакцин для профилактики ВИЧ-инфекции. Освещены вопросы изучения и разработки иммуногенов, способных индуцировать разные звенья иммунного ответа и формировать протективный иммунитет. Рассматриваются результаты исследований, направленных на изучение пространственной структуры эпитопов белков оболочки ВИЧ и конструирование вакцин, которые эффективно бы представляли эти эпитопы иммунной системе. Проанализированы данные исследования векторных и генно-инженерных вакцин, изучен механизм их действия, прежде всего в результате индукции нейтрализующих антител широкого спектра.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, векторные вакцины, генно-инженерные вакцины, нейтрализующие антитела широкого спектра.

**N.I. Kovalenko, L.I. Chernikova**

#### **CURRENT STATUS OF DEVELOPMENT OF VACCINES AGAINST HIV- INFECTION**

The article analyzes the literature aiming the evolution of problems and prospects in the use of different types of vaccines for the HIV-infection prevention. The questions of the study and the development of immunogens capable to induce different links of immune response and to generate protective immunity are elucidated. The results of the research aimed at studying the spatial structure of the HIV envelope protein epitopes and design of vaccines that would present effectively these epitopes to the immune system are considered. The data of vector and genetic engineering vaccines tests and their mechanism of action due to the induction of broadly neutralizing antibodies have been analyzed.

**Key words:** HIV-infection, vector vaccines, genetic engineering vaccines, broadly neutralizing antibodies.

*Поступила 04.12.15*

## ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.831-009.12-053.31-073.7

*М.О. Гончарь, І.Ю. Кондратова, А.Д. Бойченко, Т.О. Тесленко**Харківський національний медичний університет***ЗАСТОСУВАННЯ АМПЛІТУДНО-ІНТЕГРОВАНОЇ ЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ  
ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ СУБКЛІНІЧНИХ СУДОМ У НОВОНАРОДЖЕНИХ**

У статті, присвяченій поліпшенню діагностики субклінічних судом у новонароджених, використаний метод амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії. Обстежено 54 новонароджених. Встановлено, що у 30,8 % немовлят з асфіксією важкого ступеня при народженні мали місце субклінічні судоми, які було діагностовано завдяки моніторингу амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми.

**Ключові слова:** новонароджені, амплітудно-інтегрована електроенцефалографія, судоми, асфіксія важкого ступеня, кислотно-лужний стан пуповинної крові.

Світова і вітчизняна перинатологія зробила величезний крок вперед на шляху збереження вагітності у жінок із загрозою її переривання, народження та успішного виходжування дітей з малою та екстремально малою масою тіла [1].

У зв'язку з відкриттям в Україні ряду сучасних перинатальних центрів, можливістю використання необхідного обладнання та впровадженням новітніх технологій успішно виходжуються діти з терміном гестації від 22 тижнів, масою від 500 г, доношені і недоношені, що перенесли тяжку асфіксію в ускладнених пологах.

Значна частина таких пацієнтів одразу після народження надходить до відділень інтенсивної терапії в тяжкому стані і потребує своєчасної висококваліфікованої допомоги в ранньому неонатальному періоді. Саме у таких немовлят нерідко зустрічаються ознаки порушення діяльності серцево-судинної системи. Це може бути пов'язане з природженою патологією або з порушенням нервової регуляції діяльності серцево-судинної системи внаслідок тяжкого стану дитини, зумовленого незрілістю, наявністю перинатальної патології, особливо в поєднанні з судомним синдромом.

Наявність судомного синдрому є грізним показником тяжкого ураження нервової системи у немовлят. Сучасними дослідженнями

доведено, що у більшості випадків судом у новонароджених можуть бути субклінічними, тобто такими, які ще не можна зафіксувати під час фізикального обстеження [1, 2]. Наявність судом, як клінічних, так і субклінічних, може бути підтверджена таким об'єктивним методом, як електроенцефалографія [3].

На сучасному етапі більш чутлива та специфічна діагностика субклінічних судом новонароджених стала можливою завдяки впровадженню в практичну діяльність амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії [4], яка надає можливість визначення патологічної активності мозку, особливо у недоношених немовлят (враховуючи частоту розвитку у них атипичних нападів) [5].

Згідно з методикою проведення амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії, потребуються три електроди, що використовуються для реєстрації біоелектричних потенціалів головного мозку; для розшифрування записів не потрібні специфічні знання з електрофізіології, і черговий лікар-неонатолог/анестезіолог може інтерпретувати отримані дані та, спираючись на це, коригувати призначену терапію [1].

Мета дослідження – вдосконалення діагностики субклінічних судом новонароджених методом амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії.

© М.О. Гончарь, І.Ю. Кондратова, А.Д. Бойченко, Т.О. Тесленко, 2016

**Матеріал і методи.** Проведено обстеження 54 немовлят, які були народжені у Харківському регіональному перинатальному центрі у складі КЗОЗ «ОКЛ – ЦЕМД та МК» та знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених і відділенні постінтенсивного догляду, реабілітації та виходжування недоношених новонароджених.

Усім дітям проведено моніторинг амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії за допомогою електроенцефалографа «Olympic CFM 6000» (США/Канада) відповідно до рекомендацій, викладених у посібнику з амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії [2]. Кислотно-лужний стан пуповинної крові визначали газовим аналізатором «Medica Easy Stat» (США).

Серед обстежених було 26 (48,1 %) доношених і 28 (51,9 %) недоношених дітей. Двадцять дві (40,7 %) дитини були народжені шляхом кесарева розтину, інші 32 (59,3 %) – шляхом вагінальних пологів. Хлопчиків було 36 (66,7 %), дівчаток – 18 (33,3 %).

Серед доношених дітей із середнім строком гестації 39,8 тижня 13 (50,0 %) склали ті, що перенесли асфіксію важкого ступеня в пологах, у 10 (76,9 %) випадках – пов'язану з гострою гіпоксією із синдромом меконіальної аспірації.

Наявність важкої асфіксії у новонароджених підтверджено не тільки суб'єктивно – низькою оцінкою за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини життя, а й об'єктивним методом дослідження – визначенням кислотно-лужного стану пуповинної крові (рН крові < 7,15). Середній показник рН пуповинної крові цих дітей склав  $6,9 \pm 0,18$ . У 12 (92,3 %) немовлят мали місце тяжкі розлади обміну речовин у вигляді метаболічного ацидозу з дефіцитом буферних основ < -12.

Судомний синдром у вигляді явних або субклінічних судом було виявлено у 10

(76,9 %) дітей, що перенесли асфіксію важкого ступеня. Четверо (30,8 %) немовлят мали субклінічні судоми. Наявність субклінічних судом була підтверджена виявленням на амплітудно-інтегрованої електроенцефалограмі судомних патернів за відсутності генералізованих судом.

В дослідженнях останніх років доведено, що на тлі перинатальної гіпоксії у частини новонароджених розвивається ішемія серцевого м'яза, яка реалізується зниженням скоротливої здатності міокарда, порушеннями ритму і провідності та у важких випадках розвитком серцево-судинної недостатності [6]. У свою чергу, розлади церебральної гемодинаміки є провідним механізмом формування ураження головного мозку новонародженого [7].

Враховуючи викладене, вважаємо доцільним у подальшому вивчити кореляцію порушень діяльності серцево-судинної системи з наявністю судомного синдрому у новонароджених шляхом проведення клініко-інструментальних співставлень між станом центральної і церебральної гемодинаміки та даними амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії.

#### Висновки

1. Амплітудно-інтегрована електроенцефалографія є оптимальним неінвазивним методом тривалого моніторингу функції головного мозку як доношених, так і недоношених немовлят в умовах відділень інтенсивної терапії новонароджених.

2. 92,3 % новонароджених, що перенесли важку асфіксію в пологах, мали виражений метаболічний ацидоз, на тлі якого у 76,9 % розвинувся судомний синдром.

3. У 30,8 % немовлят з асфіксією важкого ступеня при народженні мали місце субклінічні судоми, які було діагностовано завдяки моніторингу амплітудно-інтегрованої електроенцефалограми.

#### Література

1. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста / В.В. Абалова, А.Н. Заваденко, О.В. Гребенникова и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 41–53.
2. Амплітудно-інтегрована електроенцефалографія у неонатології: посібник / Ю.С. Коржинський, Ю.Р. Вайсберг, В.М. Здвизжова, С.П. Лапоног. – Львів, 2013. – 60 с.
3. *Hellstrm-Westas L. An Atlas of Amplitude-Integrated EEGs in the Newborn* / L. Hellstrom-Westas, L.S de Vries, I. Rosen. – 2nd ed., UK, 2008. – 187 p.
4. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в неонатологии / В.Р. Гараев, А.П. Скоромець, В.А. Любименко и др. // Педиатрия. – С.-Петербург. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 59–66.



5. Абалова В.В. Современные представления о диагностической и прогностической информативности амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы / В.В. Абалова, М.Н. Дегтярева, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 17–26.

6. Феномен «оглушенного» миокарда при транзиторной ишемии миокарда новорожденных / О.С. Третьякова, И.В. Заднипрый, Енг Лу Сан, Эмероди Чидера Кенечукву Розе // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. 2, № 1 (3). – С. 65–70.

7. Киреев С.С. Церебральная гемодинамика и возможности ее оптимизации при критических состояниях у новорожденных в условиях отделения реанимации / С.С. Киреев, В.И. Ларченко // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 51–54.

**М.А. Гончарь, И.Ю. Кондратова, А.Д. Бойченко, Т.А. Тесленко**

**ПРИМЕНЕНИЕ АМПЛИТУДНО-ИНТЕГРИРОВАННОЙ ЭНЦЕФАЛОГРАФИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКИХ СУДОРОГ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

В статье, посвященной улучшению диагностики субклинических судорог у новорожденных, использован метод амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии. Обследовано 54 новорожденных. Установлено, что у 30,8 % младенцев с асфиксией тяжелой степени при рождении имели место субклинические судороги, которые были диагностированы благодаря мониторингу амплитудно-интегрированной электроэнцефалограммы.

**Ключевые слова:** новорожденные, амплитудно-интегрированная электроэнцефалография, судороги, асфиксия тяжелой степени, кислотно-щелочное состояние пуповинной крови.

**M.O. Gonchar, I.Yu. Kondratova, A.D. Bojchenko, T.O. Teslenko**

**APPLICATION OF AMPLITUDE INTEGRATED ENCEPHALOGRAPHY FOR DETECTION OF SUBCLINICAL SEIZURES IN NEWBORNS**

In the article dedicated to improving the diagnosis of subclinical seizures in infants we used the method of amplitude-integrated electroencephalography. 54 newborns were examined. It was found that 30.8% of infants with severe asphyxia at birth have subclinical seizures that were diagnosed with monitoring of the amplitude-integrated electroencephalogram.

**Key words:** newborns, amplitude-integrated electroencephalography, severe asphyxia, seizures, acid-base status of cord blood.

*Поступила 01.02.16*

УДК 615.065-053.2/.5+616-07

*В.Г. Чернуский, О.Л. Говаленкова, А.В. Летяго, Т.В. Евдокимова*

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ И ЕЕ ДИАГНОСТИКА

Представлены данные о лекарственной аллергии и методах ее диагностики у детей. Особое внимание уделено иммунологическим методам диагностики лекарственной аллергии *in vitro*. Показано, что наилучшим методом ее диагностики остается клиническая оценка и оценка результатов специфических иммунологических тестов.

**Ключевые слова:** лекарственная аллергия, иммунодиагностика лекарственной аллергии *in vitro*, псевдоаллергия, кожные пробы, дети.

Лекарственная аллергия – это гиперреакция иммунной системы на лекарственные препараты, приводящая к патологическим изменениям в органах и тканях, которые проявляются различного рода общими и местными клиническими симптомами [1, 2]. Согласно данным ВОЗ, эта патология встречается у 10–15 % населения земного шара и имеет тенденцию к постоянному росту. У 20 % практически здоровых лиц есть скрытая повышенная чувствительность к лекарственным и химическим веществам. Лекарственная аллергия может развиваться на введение практически любого лекарственного препарата, включая антигистаминные и кортикостероидные средства, которые чаще всего используются в лечении аллергии [3, 4].

Наиболее частой причиной развития лекарственной аллергии являются антибиотики (26–55 %), сульфаниламидные препараты (5–10 %), неспецифические противовоспалительные средства (20–25 %), местные анестетики (1–6 %), вакцины и сыворотки (5–20 %), препараты, содержащие йод и бром (0,5–4,0 %). Среди них пенициллин, ампициллин, ампиокс, аминогликозиды, анальгин, амидопирин, ибупрофен, напроксен, ацетилсалициловая кислота, новокаин, лидокаин. Из общего количества аллергических реакций на пенициллин анафилактический шок регистрируется в 0,002 % случаев. В последние годы отмечается повышение частоты перекрестных аллергических реакций между отдельными группами медикаментов (например, между природными и полусинтетическими пенициллинами, стрептомицином и амино-

гликозидами, цефалоспоридами и пенициллином, новокаином и сульфаниламидными препаратами, витамином В1 и кокарбоксилазой, пенициллином и грибами, кефиром, квасом, продуктами на дрожжевой основе). Лекарственная аллергия может развиваться после приема медикаментов внутрь, при парентеральном введении, а также при наружном применении их в виде мазей [4–7].

В основе развития лекарственной аллергии лежат реакции гиперчувствительности I–IV типов и самые разнообразные их комбинации. Тип иммунной реакции определяется физико-химическими свойствами аллергена, путями его проникновения, особенностями иммунореактивности организма. При лекарственной аллергии часто наблюдается переход одного типа реакции гиперчувствительности в другой или развитие одновременно нескольких типов гиперчувствительности. Медикаменты могут быть полноценными антигенами (например, гормоны, препараты сыворотки), которые способны самостоятельно индуцировать иммунные (аллергические) реакции, а также могут представлять собой гаптены. В качестве гаптен могут выступать измененные препараты (например, эритромицин, формальдегид), примеси и продукты распада медикаментов (например, ангидрид салициловой кислоты), продукты биотрансформации лекарственных веществ. Большинство лекарств подвергается в организме метаболическим преобразованиям. Это приводит к образованию соединений, которые выделяются из организма. Если в результате биотрансформации образуется ве-

© В.Г. Чернуский, О.Л. Говаленкова, А.В. Летяго, Т.В. Евдокимова, 2016

щество, способное соединяться с белками организма, то создаются предпосылки для сенсибилизации организма. Такие условия возникают преимущественно у лиц с особой или измененной активностью ферментативных систем, например, пониженной активности ацетилтрансферазы печени или при определенном метаболизме веществ, что позволяет понять такие случаи, когда препарат на протяжении многих лет хорошо переносится, а потом вдруг начинает вызывать аллергическую реакцию или, наоборот, после излечения основного заболевания наблюдается исчезновение на него аллергической реакции. В случае преобразования лекарственного вещества на гаптен и последующего соединения с белками организма происходит образование полноценного иммунного комплекса, на который организм, как на чужеродное вещество, развивает иммунную реакцию, итогом которой является формирование специфических антител или сенсибилизированных Т-лимфоцитов (Т-клеток ГЗТ) [5, 8].

К факторам, которые способствуют и облегчают сенсибилизацию организма, относятся физико-химические свойства лекарств, способы их введения, комбинации и дозы, особенности иммунореактивности организма, наличиеотягощенного аллергологического анамнеза, сопутствующих аллергических заболеваний, наличие заболеваний, требующих длительного лечения, хронические инфекционные процессы, эндокринные нарушения, нарушения функции печени [4, 8, 9].

Следует помнить, что на лекарственные средства, кроме истинных аллергических реакций, могут возникать псевдоаллергические реакции или реакции, связанные с побочными и токсическими их эффектами. Истинные аллергические реакции отличаются от других видов нежелательных проявлений лекарственных средств следующими особенностями:

- аллергические реакции на медикаменты нивелируют их фармакологическое действие;
- первый контакт с лекарственным средством не вызывает развития аллергической реакции;
- развитие аллергической реакции требует предварительной сенсибилизации организма;
- аллергические реакции возникают на минимальное количество препарата;
- аллергические симптомы повторяются при каждом введении «лекарства-аллергена».

Псевдоаллергические реакции с клинической картиной подобны истинной аллергической реакции, но иммунологические механизмы в их развитии не участвуют. Развитие лекарственной псевдоаллергической реакции, как обычно, связано с высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов под влиянием лекарственных средств. Прямое неспецифическое высвобождение гистамина из тучных клеток способны вызвать плазмозаменители, рентгеноконтрастные вещества, анестетики, миорелаксанты, витамины группы В, препараты, содержащие йод, бром и другие вещества. Процесс накопления гистамина в тканях при нарушении механизмов его инактивации наблюдается при заболеваниях печени и почек, а также может быть причиной развития псевдоаллергических реакций. В ряде случаев псевдоаллергические реакции на медикаменты развиваются в результате неспецифической активации системы комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути. С3а, С5а, С4а и другие образующиеся при этом метаболиты способны индуцировать дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина. Причиной развития псевдоаллергии также могут служить нарушения метаболизма арахидоновой кислоты. Такой механизм может лежать в основе бронхоспазма при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. К медикаментам, которые чаще всего вызывают псевдоаллергические реакции, относятся новокаин, лидокаин, ацетилсалициловая кислота, витамины В1, В2, В6, В12, наркотические вещества, рентгеноконтрастные средства, амидопирин, анальгин, бисептол, сульфадимезин, этазол, тетрациклины, пенициллин [4, 6, 8].

К факторам, способствующим развитию псевдоаллергических реакций, относятся полипрагмазия, хронические воспалительные заболевания пищеварительного тракта и печени, множественные очаги инфекции (хронический тонзиллит, гайморит, бронхит, пневмония), нарушения обмена (сахарный диабет), нейропсихические изменения (астено-невротический синдром), неадекватная терапия сопутствующих заболеваний, одновременное введение несовместимых лекарственных средств, несоответствие дозы препарата массе тела больного. Дифференциально-диагностические критерии аллергических и псевдоаллергических лекарственных реакций приведены в табл. 1.

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии аллергических и псевдоаллергических лекарственных реакций

Критерии	Псевдоаллергические реакции	Истинные аллергические реакции
Аллергические заболевания у родителей	Как правило, отсутствуют	Как правило, присутствуют
Аллергические заболевания в анамнезе	Отсутствуют: в некоторых случаях непереносимость многих лекарственных средств	Характерный анамнез больного на аллергическое заболевание, признаки атопии
Наличие периода сенсибилизации	Не удается определить	Установлен период сенсибилизации или есть «скрытая» сенсибилизация
Количество препарата, вызвавшее реакцию	Чаще значимое	Не имеет значения
Особенности клинических проявлений	Похожие проявлениями на реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм и др.)	Могут протекать по любому из 4 типов аллергических реакций
Длительность реакции	Кратковременна	Зависит от типа аллергических реакций (от минут до недель)
Механизм развития	Либерация медиаторов, активация компонентов С3а, С5а, С4а комплемента, энзимопатии, снижение процесса инактивации гистамина, патология тканевых базофилов и др.	С участием антител и сенсибилизированных Т-лимфоцитов
Результаты лабораторных тестов, определения специфического IgE	Отрицательные	Положительные в 40–60 % случаев
Лечебно-профилактические мероприятия	Терапия основного заболевания: снижение дозы или отмена препарата	Полное прекращение контактов с причинным аллергеном, перекрестно-реагирующими лекарственными и пищевыми аллергенами

Этапы диагностики лекарственной аллергии включают тщательный сбор анамнеза, оценку клинической картины, лабораторные тесты *in vitro*, кожные тесты [2].

**Аллергологический и фармакологический анамнез.** Правильно собранные данные аллерго- и фармакоанамнеза, а также история болезни пациента имеют ключевое значение для диагностики лекарственной аллергии. Особое внимание следует обратить на факт повторного приема лекарственных средств, время, прошедшее между последним приемом препарата и развитием реакции, наличие реакций при предыдущем использовании лекарства. Применение пациентом одновременно нескольких лекарственных препаратов существенно затрудняет установление причинно-значимого лекарственного средства.

К признакам, указывающим на лекарственную аллергию, относят следующие:

- наличие периода сенсибилизации, то есть времени от первого приема лекарственного препарата до развития аллергической реакции. Обычно период сенсибилизации составляет 5–7 дней. Для некоторых лекарств, которые принимаются длительно (противосудорожные средства, аллопуринол, кортикостероиды), период сенсибилизации может быть от 2 до 6 недель. Если симптомы лекарственной гиперчувствительности развиваются немедленно после первого приема препарата, возможно наличие сенсибилизации в результате предыдущего использования данного лекарства или лекарственного средства, имеющего с ним общие антигенные детерминанты. Это также возможно, если реакция является псевдоаллергической;
- реакция возникает на низкую дозу лекарства, воспроизводится (или усиливается) при повторном введении лекарственных

средств, выступающих в роли аллергенов и, возможно, имеющих сходное химическое строение;

- клинические проявления лекарственной аллергии не напоминают фармакологического действия лекарственного средства, а имеют вид классических аллергических синдромов, например таких, как крапивница и анафилаксия.

#### **Клиника лекарственной аллергии.**

Клиническая картина лекарственной аллергии очень гетерогенна и отражает различные патогенетические механизмы. Может протекать в форме кожных проявлений или системной реакции с вовлечением многих органов. К аллергическим реакциям немедленного типа относятся анафилаксия, бронхоспазм, ринит, конъюнктивит, крапивница, отек Квинке; замедленного типа – контактный дерматит, фиксированная лекарственная эритема, токсико-аллергический дерматит, фотоаллергические реакции. Жизненно опасными проявлениями лекарственной аллергии являются анафилактический шок, синдромы Стивенса–Джонсона и Лайелла. Кожные реакции на прием лекарственных средств встречаются наиболее часто, среди них макулопапулезные высыпания, крапивница, аллергический контактный дерматит. Реже наблюдаются многоформная экссудативная эритема, узловатая эритема, эритродермия, фотоаллергические реакции, генерализованный эксфолиативный дерматит, зуд кожи [7–9].

**Лабораторная диагностика лекарственной аллергии.** Предложены многочисленные тесты диагностики лекарственной аллергии *in vitro* в зависимости от предполагаемого механизма развития аллергической реакции. При немедленных аллергических реакциях I-го типа определяют:

- медиаторы (гистамин, триптазу лейкотриенов) в сыворотке крови, секретах носа и бронхов, моче. Коммерчески доступным является измерение уровня общей триптазы в первые шесть часов после анафилактической реакции. Несмотря на то, что повышение уровня триптазы свидетельствует в пользу диагноза анафилаксия, этот тест не является абсолютно надежным, ее нормальный уровень определялся даже в случае фатальной анафилаксии. Уровень гистамина лучше коррелирует с симптомами и признаками анафилаксии, однако он повышен лишь в течение часа после появления первых симптомов;

- уровень специфического IgE в радиоаллергосорбентном тесте, радиоиммунном, иммуноферментном, иммунофлуоресцентном методах. Определение специфического IgE возможно для метаболитов пенициллина (пенициллоила G, V), ампициллина, амоксициллина, цефаклора, протамина, суксаметония и др.;

- сульфидолейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), секретируемые базофилами под действием аллергенов *in vitro* методом иммуноферментного анализа в тесте стимуляции клеток антигенами (Cellular Antigen Stimulation Test-CAST). В цитометрическом варианте теста – FLOW-CAST (FAST) – количество активированных базофилов, экспрессирующих на поверхности антигена CD63 в ответ на стимуляцию аллергеном.

Наибольшие трудности для диагностики представляют 2-й и 3-й типы аллергических реакций. Определяют IgG-антитела, связанные с гранулоцитами (в реакциях повреждения гранулоцитов) и тромбоцитами (тесты агрегации и дегрануляции тромбоцитов под влиянием лекарственных средств). Иммунокомплексные аллергические реакции можно подтвердить путем определения уровня комплекса C3a, C4a, IgG- и IgM-антител в сыворотке крови [6, 8].

Выраженность лекарственной аллергии определяют нефелометрической реакцией Уанье с количественным определением аутоантител в сыворотке крови к лекарственным препаратам в модификации В.В. Квирикадзе и др.

Диагностика клеточно-опосредованных реакций (4-й тип) проводится с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов на различные лекарственные средства.

В сложных диагностических случаях рекомендуется использовать комплекс лабораторных методов. К сожалению, информативность лабораторных тестов при лекарственной аллергии невысока, требует наличия специализированной лаборатории и дорогостоящих реактивов.

**Тесты *in vivo*.** Показаниями к проведению кожных проб при лекарственной аллергии являются невозможность замены лекарства препаратом из другой группы, неясный аллергологический и фармакологический анамнез. Родителей и ребенка необходимо проинформировать о возможном риске и получить их согласие на проведение кожных проб. Проце-

дура должна выполняться специалистом, имеющим опыт проведения такого тестирования и подготовленным к оказанию помощи при развитии анафилаксии. Пробы должны проводиться в условиях стационара, где имеется отделение интенсивной терапии и реанимации и возможность для последующего наблюдения за пациентом (при положительном внутрикожном тесте не менее шести часов).

Существует единое мнение, что кожное тестирование должно выполняться после разрешения клинических симптомов, очищения организма от циркулирующих подозреваемых лекарств и противоаллергических средств. Большинство исследователей рекомендуют выполнять кожные пробы не ранее чем через 3 недели, но не более чем через 3 мес после перенесенной реакции [9, 10].

Ряд лекарств, влияющих на реактивность кожи, должен быть отменен перед проведением проб с учетом их периода полувыведения (табл. 2).

Бета-блокаторы отменяются за 48 часов до тестирования в связи с тем, что при возникновении анафилаксии во время тестирования эти препараты могут препятствовать лечению системных реакций.

Таблица 2. Лекарственные средства, которые должны быть отменены при проведении кожных проб у детей

Лекарственные средства	Способ применения	Немедленная реакция	Замедленная реакция	Период отмены
H <sub>1</sub> -антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, фенотиазины	Пероральный, парентеральный	+	–	Через 5 дней
β-адренергические препараты	«	+	–	Через 5 дней
Глюкокортикостероиды: длительного действия	«	+	+	Через 3 недели
короткого действия, высокие дозы				Через 1 неделю
низкие дозы (< 50 мг по преднизолону)				Через 3 дня
Топические кортикостероиды	Местно	+	+	Через 2 недели

Противопоказания для проведения кожных тестов: острый период аллергического или инфекционного заболевания, тяжелые хронические заболевания в стадии декомпенсации, ранее перенесенный синдром Стивенса–Джонсона или Лайелла, анафилактический шок на подозреваемый лекарственный препарат, период беременности и лактации.

Кожное тестирование не информативно при печеночных, почечных, гематологичес-

ких проявлениях лекарственной аллергии, а также при лекарственно-индуцированных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, буллезный пемфигоид, вульгарная пузырчатка, интерстициальные заболевания легких и др.).

Таким образом, постановка правильного диагноза имеет ключевое значение для профилактики и лечения лекарственной аллергии. Трудности диагностики лекарственной гиперчувствительности связаны с рядом факторов: механизмы развития лекарственной аллергии до настоящего времени изучены недостаточно; в качестве аллергенов и гаптен могут выступать метаболиты лекарственных средств, связанные с различными белками организма; псевдоаллергические реакции, сходные по клинической картине с истинными аллергическими реакциями, нельзя диагностировать с помощью иммунологических методов.

Данные, накопленные в настоящее время, позволили уточнить место, которое занимают различные методы диагностики *in vitro* и *in vivo* при лекарственной аллергии у детей. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск доступных и инфор-

мативных методов *in vitro*, в том числе и для скрининговой диагностики лекарственной аллергии. Совершенствование протоколов тестирования с различными лекарственными препаратами, разработку диагностических аллергенов на основе метаболитов лекарственных веществ и определение уровня аутоантител к ним позволит диагностировать лекарственную аллергию у детей с различной патологией.

**Литература**

1. Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо. – Москва: Медицина, 1978. – 468 с.
2. Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия / Л.А. Горячкина // Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К. П. Кашкина. – Москва, 2009. – С. 363–381.
3. Баранов А.А. Детская аллергология : Руководство для врачей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 687 с.
4. Новиков Д.К. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков. – Москва, 2001. – 330 с.
5. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: справочное руководство / Ю.Б. Белоусов, В.В. Омельяновский. – Москва: Медицина, 1996. – 176 с.
6. Реакции немедленного типа при анестезии / под ред. Дж. Уоткинса, С.Дж. Леви. – Москва, 1991. – 149 с.
7. Страчунский Л.С. Аллергические реакции на антибиотики / Л.С. Страчунский, В.В. Рафальский. – Режим доступа: [http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/aballergy/02\\_shtml#4](http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/aballergy/02_shtml#4)
8. Гуцин И.С. О физиологическом смысле аллергической реакции / И.С. Гуцин // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 16–18.
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Москва: Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
10. European Academy of Allergology Asthma and Immunology (EAACI). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. – Mode of access: [http://www.eaaci.net/site/Drug\\_provocation.pdf](http://www.eaaci.net/site/Drug_provocation.pdf)

**В.Г. Чернуский, О.Л. Говаленкова, Г.В. Лetyago, Т.В. Евдокимова**  
**ЛІКАРСЬКА АЛЕРГІЯ У ДІТЕЙ ТА ЇЇ ДІАГНОСТИКА**

Наведені дані про лікарську алергію та методи її діагностики у дітей. Особливу увагу приділено імунологічним методам діагностики лікарської алергії *in vitro*. Підкреслено, що найкращим методом діагностики лікарської алергії залишається поєднання клінічної оцінки та оцінки результатів специфічних імунологічних тестів.

**Ключові слова:** лікарська алергія, імунодіагностика лікарської алергії *in vitro*, псевдоалергія, шкірні проби, діти.

**V.G. Chernusky, O.L. Govalenkova, A.V. Letyago, T.V. Evdokimova**  
**DRUG ALLERGY AND ITS DIAGNOSIS AT CHILDREN**

Presented current data on drug allergies and methods of diagnosis in children. This paper focuses on immunological methods of diagnosis of drug allergy *in vitro*. It is emphasized that the best method for diagnosis of drug allergy is a combination of clinical evaluation and the results of specific immunological tests.

**Key words:** drug allergy, drug allergy immune-diagnostics *in vitro*, pseudoallergy, skin tests, children.

Поступила 07.10.15

## ДЕРМАТОЛОГІЯ

УДК 616.517-036.17-008.9-092-085

*И.А. Олейник, А.А. Гаврилюк**ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г. Харьков***ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ  
СТАБИЛЬНОГО МЕТАБОЛИТА ОКСИДА АЗОТА  
И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ  
У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА  
В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**

Выполнен анализ динамики содержания уровней нитрита ( $\text{NO}_2$ ), протромбинового индекса, фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, активированного частичного тромбопластинового времени в сыворотке крови и количества тромбоцитов у больных псориазом в процессе комплексной базовой терапии. Показано, что комплексное лечение тяжелыми формами псориаза с применением метотрексата и аргинина не только способствует наступлению клинической ремиссии, но и позволяет улучшить биохимические показатели (уровни  $\text{NO}_2$ , протромбинового индекса, фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов), уменьшая выраженность системного воспалительного ответа и протромботического статуса.

**Ключевые слова:** псориаз, свертывающая система крови, оксид азота, метотрексат, аргинин, суставной синдром, тяжелые формы псориаза.

Псориаз – один из наиболее распространенных хронических дерматозов, которым в мире страдают от 2 до 7 % населения [1–3]. В последние годы отмечается рост заболеваемости псориазом, в том числе тяжелыми формами дерматоза (псориазическая эритродермия, экссудативный, пустулезный, артропатический псориаз), которые рефрактерны к проводимой терапии. Высокая частота псориаза, неуклонный рост заболеваемости, особенно его тяжелых форм, существенное снижение качества жизни у большинства больных, развитие у них психологических и социальных проблем – все это придает вопросам изучения участия разнообразных системных нарушений и терапии данного дерматоза большую актуальность [2–5].

В современном представлении о псориазе важная патогенетическая роль отведена хроническому воспалению, которое наряду с иммунопатологической патогенетической «составляющей» приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям [6].

В последнее время активно изучается роль оксида азота (NO) в воспалительном процессе. Оксид азота может влиять на различные стороны воспаления, блокируя или стимулируя воспалительный ответ, что зависит от его концентрации, типа и степени активации клеток, влияния других медиаторов воспаления. Описаны как про-, так и противовоспалительные эффекты NO [7–9]. Так, с одной стороны, избыток NO вызывает выраженную вазодилатацию, усиление кровотока, повышение сосудистой проницаемости, увеличение продукции провоспалительных простагландинов [5, 10]; с другой – в физиологических концентрациях подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию, ингибирует синтез простагландина E<sub>2</sub>, ИЛ-6, тромбксана и продукцию супероксидных радикалов нейтрофилами, таким образом проявляя противовоспалительную активность [5].

У больных псориазом наблюдаются существенные изменения в свертывающей системе крови, проявляющиеся повышенной

© И.А. Олейник, А.А. Гаврилюк, 2016



активностью коагуляционного звена, усилением непрерывного внутрисосудистого свертывания, что является ответом на системное воспаление [1, 2, 10–13].

Цель данного исследования – изучить динамику содержания стабильного метаболита оксида азота – нитрита ( $\text{NO}_2$ ) и некоторых показателей свертывающей системы крови (количество тромбоцитов в капиллярной крови, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибриноген) в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза в процессе комплексной базовой терапии.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 64 пациента с тяжелыми формами псориаза в возрасте от 18 до 67 лет с давностью заболевания от 6 мес до 30 лет и более. Среди обследованных было 40 мужчин (62,5 %) и 24 женщины (37,5 %). Все больные в зависимости от вида проводимой терапии были разделены на три группы. Первую группу составили 22 пациента, которые в комплексном лечении получали цитостатик метотрексат в течение одного месяца в дозах, зависящих от степени тяжести дерматоза, и препарат комплексного действия аргинин (донатор NO) в течение 25 дней, 2-ю группу – 21 больной, который в комплексном лечении получал только цитостатик метотрексат по той же схеме. Группу контроля (3-ю) составил 21 пациент, получавший традиционную терапию, но без метотрексата и аргинина.

Для оценки общей площади поражения кожи применяли индекс BSA (Body Surface Area), а для оценки тяжести заболевания – индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), суть которого заключается в определении площади вовлеченной в патологический процесс кожи и выраженности основных клинических проявлений псориаза (эритемы, шелушения, инфильтрации). Степень тяжести и распространенности кожного процесса при псориазе оценивали следующим образом: PASI меньше или равен 10 – легкая степень, PASI от 10 до 30 – средняя степень тяжести, PASI больше или равен 30 – тяжелая степень течения дерматоза. Для оценки степени активности суставного синдрома при артропатическом псориазе применяли критерии (клинические и лабораторные), разработанные С.В. Приваленко и В.В. Бадочкиным, согласно которым выделяют I степень актив-

ности (минимальную), II – среднюю степень и III – максимальную степень активности.

Уровень стабильного метаболита оксида азота (нитрит-анион,  $\text{NO}_2$ ) в сыворотке крови определяли методом W. Sessa [14] с реактивом Грисса [15], фибриногена – весовым методом, активированного частичного тромбопластинового времени, растворимых фибрин-мономерных комплексов и протромбинового индекса – по стандартным унифицированным методикам (наборы «Технология-Стандарт») [15]. Количество тромбоцитов в капиллярной крови подсчитывали в камере Горяева в соответствии со стандартными унифицированными методиками.

Полученные результаты статистически обрабатывали. Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Динамика индексов PASI и BSA, уровня  $\text{NO}_2$ , некоторых показателей свертывающей системы крови (протромбиновый индекс, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов) у больных псориазом представлена в табл. 1 и 2.

До лечения у всех пациентов отмечено повышение индексов PASI и BSA. Среднее значение индекса PASI по группам составило в 1-й группе ( $32,56 \pm 2,74$ ) балла, во 2-й – ( $37,14 \pm 3,37$ ) балла, в 3-й – ( $30,78 \pm 1,56$ ) балла. Индекс BSA в среднем составил: в 1-й группе – ( $44,94 \pm 3,96$ ) %, во 2-й – ( $50,90 \pm 5,10$ ) %, в 3-й – ( $39,64 \pm 2,66$ ) %.

На фоне проведенной терапии констатировано статистически значимое ( $p < 0,01$ ) уменьшение индексов PASI и BSA (табл. 1). Так, по окончании терапии величина индексов PASI и BSA у пациентов 1-й группы статистически значимо уменьшилась в 2,11 и 1,92 раза соответственно ( $p < 0,01$ ). У пациентов 2-й группы зарегистрировано достоверное снижение данных индексов в 1,76 и 1,59 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), у пациентов 3-й группы – в 1,57 и 1,56 раза соответственно. Таким образом, более отчетливое разрешение высыпаний на коже у больных псориазом отмечено у лиц 1-й группы, получивших в составе комплексной терапии метотрексат и аргинин (донатор NO).

У всех пациентов до лечения зарегистрировано увеличение концентрации  $\text{NO}_2$ , уровней протромбинового индекса, фибрино-

Таблиця 1. Динаміка індексів PASI і BSA у пацієнтів з псоріазом до і після лікування ( $M \pm m$ )

Показатели	1-я группа (метотрексат+аргинин), n=22		2-я группа (метотрексат), n=21		3-я группа (традиционное лечение), n=21	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PASI	32,56±2,74	15,43±1,27 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	37,14±3,37	21,15±2,01 $p_1 < 0,01$ $p_4 > 0,05$	30,78±1,56	19,11±1,20 $p_1 < 0,01$
BSA	44,94±3,96	23,34±2,18 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	50,90±5,10	31,95±3,67 $p_1 < 0,01$ $p_4 > 0,05$	39,64±2,66	26,10±1,61 $p_1 < 0,01$

Примечание.  $p_1$  – достоверность различий показателей до и после лечения в группе;  $p_2$  – достоверность различий показателей после лечения между 1-й и 2-й группами;  $p_3$  – достоверность различий показателей после лечения между 1-й и 3-й группами;  $p_4$  – достоверность различий показателей после лечения между 2-й и 3-й группами.

Таблиця 2. Динаміка рівня  $NO_2$  і рівней деяких показателів зсвітаючої системи крові до і після лікування ( $M \pm m$ )

Показатели	Практически здоровые лица, n=22	1-я группа (метотрексат + аргинин), n=22		2-я группа (метотрексат), n=21		3-я группа (традиционное лечение), n=21	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$NO_2$ , мкмоль/л	12,80±0,62	30,53±0,95	12,87±0,15 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$	27,95±0,94	11,90±0,26 $p_1 < 0,01$ $p_4 < 0,01$	28,11±0,85	15,24±0,28 $p_1 < 0,01$
ПТИ, %	95,92±1,47	101,57±0,63	97,49±1,12 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	100,09±1,05	98,88±0,83 $p_1 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	99,80±0,87	99,65±1,38 $p_1 > 0,05$
Фибриноген, г/л	3,11±0,10	4,81±0,39	3,66±0,21 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	4,40±0,25	3,73±0,20 $p_1 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	5,16±0,50	4,18±0,52 $p_1 > 0,05$
РФМК, $10^{-2}$ г/л	3,03±0,03	4,66±0,61	3,36±0,15 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	4,38±0,41	3,33±0,13 $p_1 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	4,56±0,54	3,72±0,26 $p_1 > 0,05$
АЧТВ, с	30,35±0,89	27,73±0,5	27,38±0,98 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	27,58±0,97	27,10±0,43 $p_1 > 0,05$ $p_4 > 0,05$	27,99±1,03	28,50±1,33 $p_1 > 0,05$
Тромбоциты, $10^9$ /л	244,14±7,41	239,30±8,54	222,81±9,53 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	238,71±4,35	219,99±6,18 $p_1 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	223,8±9,9	231,2±10,4 $p_1 > 0,05$

Примечания: 1. ПТИ – посттромбиновый индекс; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

2.  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ , и  $p_4$  – те же, что и в табл. 1.

гена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени в сыворотке крови и отмечена тенденция к

уменьшению количества тромбоцитов в капиллярной крови (табл. 2).

После лечения уровень  $NO_2$  достоверно снижался ( $p < 0,01$ ) у пациентов 1-й, 2-й и

3-й групп в 2,37; 2,34 и 1,84 раза соответственно, однако у лиц 1-й группы данный показатель регистрировался на уровне контрольных значений, у пациентов 2-й группы он был ниже уровня контрольных значений, и у пациентов 3-й группы концентрация  $\text{NO}_2$  оставалась достоверно повышенной (табл. 2). Следовательно, традиционная терапия не оказывает нормализующего влияния на уровень  $\text{NO}_2$  в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза, а наличие его повышенной концентрации после лечения свидетельствует о сохранении воспалительной реакции в организме. Включение метотрексата в комплексную терапию больных вызывает падение уровня  $\text{NO}_2$  [7] ниже уровня контрольных значений, что на фоне развития дефицита  $\text{NO}$  и снижения его биодоступности у больных псориазом может вызывать усиление дисфункции эндотелия и воспалительной реакции, а также обуславливать потерю протекторных свойств  $\text{NO}$  [5, 7, 16]. Таким образом, добавление в комплексную терапию больных тяжелыми формами псориаза аргинина (донатора  $\text{NO}$ ) обосновано и способствует нормализации концентрации  $\text{NO}_2$  в сыворотке крови.

Анализ содержания протромбинового индекса и фибриногена в сыворотке крови больных после лечения выявил однонаправленные изменения. Зарегистрировано достоверное снижение уровней протромбинового индекса и фибриногена у лиц 1-й группы в 1,04 ( $p < 0,01$ ) и 1,31 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно, отмечена тенденция к их снижению у больных 2-й и 3-й групп (табл. 2), однако данные показатели превышали уровни контрольных значений, что свидетельствует о сохранении воспалительной реакции в организме. Также не выявлена статистически значимая разница между группами пациентов.

Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов после лечения достоверно снижалось у больных 1-й и 2-й групп в 1,39 ( $p < 0,05$ ), 1,31 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно и имело тенденцию к снижению у лиц 3-й группы, при этом однако не достигало уровня контрольных значений (табл. 2), что свидетельствует о сохранении внутрисосудистой активации прокоагулянтного звена свертывающей системы крови как ответа на системное воспаление. Статистически достоверная разница между группами больных выявлена не была.

У больных 1-й и 2-й групп на фоне терапии наблюдалось недостоверное укорочение

активированного частичного тромбопластинового времени, а у пациентов 3-й группы – тенденция к его увеличению. Данный показатель у всех больных не достигал уровня контрольных значений (табл. 2), статистически достоверной разницы в группах больных не выявлено.

Количество тромбоцитов в капиллярной крови после лечения у больных 1-й группы имело тенденцию к понижению, у пациентов 2-й группы было достоверно снижено в 1,08 раза ( $p < 0,05$ ) и у лиц 3-й группы имело тенденцию к повышению. Полученные результаты подтверждают данные литературы о негативном влиянии метотрексата на систему кроветворения [17].

Итак, полученные данные динамики некоторых показателей свертывающей системы крови после лечения хоть и не выявили статистически достоверной разницы между группами, но позволили установить влияние метотрексата в сочетании с аргинином (донатор  $\text{NO}$ ) на достоверное снижение уровней протромбинового индекса, фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, что свидетельствует об уменьшении системного воспалительного ответа и выраженности протромботического статуса у больных тяжелыми формами псориаза. Также сочетание метотрексата и аргинина (донатора  $\text{NO}$ ), обладающего цитопротекторным действием, в комплексном лечении показало снижение цитотоксического действия первого на систему кроветворения.

#### **Выводы**

Применение в комплексной терапии больных тяжелыми формами псориаза метотрексата в сочетании с аргинином (донатором  $\text{NO}$ ) является вполне обоснованным и эффективным: значительно уменьшает площадь и тяжесть кожных проявлений, что выражается в снижении индексов PASI и BSA в 2,11 и 1,92 раза соответственно; способствует нормализации концентрации  $\text{NO}_2$  в сыворотке крови; статистически достоверно улучшает уровни протромбинового индекса, фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, что свидетельствует об уменьшении системного воспалительного ответа и выраженности протромботического статуса у больных тяжелыми формами псориаза.

Комплексное лечение больных тяжелыми формами псориаза с применением метотрексата и аргинина не только способствует наступлению клинической ремиссии, но и по-

зволяєт улучшить биохимические показатели (уровни NO<sub>2</sub>, протромбинового индекса, фибриногена и растворимых фибрин-мономер-

ных комплексов), уменьшая выраженность системного воспалительного ответа и протромботического статуса.

### Литература

1. *Адашкевич В.П.* Особенности нарушений системы гемостаза при различном характере течения распространенного обыкновенного псориаза / В.П. Адашкевич, Ю.В. Козина // Вестник Витебского гос. мед. ун-та. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 105.
2. Псориаз и гемостаз / А.Р. Газиев, В.Н. Ослопов, Б.А. Шапов и др. // Практическая медицина. – 2013. – № 1–4 (73). – С. 20–23.
3. *Nestle F.O.* Psoriasis / O.F. Nestle // Curr Dir Autoimmun. – 2008. – Vol. 10. – P. 65–75.
4. *Кутасевич Я.Ф.* Иммуносупрессивная терапия больных артропатическим псориазом : Методические рекомендации / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник. – К., 2011. – 19 с.
5. *Сариан Е.И.* Дисфункция эндотелия у больных псориазом и статины / Е.И. Сариан // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 89–93.
6. *Sommer D.* Increased prevalence of the metabolic syndrom in patients with moderate to severe psoriasis / D. Sommer, M. Jenisch, M. Suchan // Arch. Dermatol. Res. – 2006. – Vol. 14, № 1. – P. 5–36.
7. Роль оксида азота в нормальной физиологии организма и при псориазе (обзор литературы) / Ю.С. Бутов, А.А. Архипенко, О.Г. Суколина, А.Г. Туманян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 3. – С. 24–27.
8. *Симонова О.В.* Показатели стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных псориазом с артритами / О.В. Симонова, Е.Н. Сухих, М.В. Тимин // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 20–23.
9. *Суколина О.Г.* Роль оксида азота в патогенезе псориаза / О.Г. Суколина, Э.А. Баткаев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 21–24.
10. *Мирсаева А.Р.* Закономерности нарушений системы гемостаза у больных псориазом / А.Р. Мирсаева // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 129–131.
11. *Козина Ю.В.* Псориаз, система гемостаза: применение низкомолекулярных гепаринов / Ю.В. Козина // Вестник Витебского гос. мед. ун-та. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 95–103.
12. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population / J.M. Gelfand, S.R. Feldman, R.S. Stem, et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51 (5). – P. 704–708.
13. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men / O. Karabudak, R.E. Ulusoy, A.A. Erikci, et al. // Arch. Derm. Venereol. – 2008. – Vol. 88. – P. 337–340.
14. *Sessa W.* The nitric oxide synthase family of proteins / W. Sessa // J. Vasc. Res. – 1994. – Vol. 31. – P. 131–143.
15. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 2-е изд., перераб. и доп. / В.С. Камышников. – М. : Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
16. *Беловол А.Н.* Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом / А.Н. Беловол // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 1 (36). – С. 17–21.
17. *Коротчаева Т.В.* Использование метотрексата в лечении псориаза и псориазического артрита / Т.В. Коротчаева, Е.В. Насонов, В.А. Молосков // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 1–7.

### **І.О. Олійник, О.А. Гаврилюк**

#### **ДИНАМІКА ВМІСТУ СТАБІЛЬНОГО МЕТАБОЛІТУ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЗГОРТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ТЯЖКІ ФОРМИ ПСОРИАЗУ В ПРОЦЕСІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ**

Проведено аналіз динаміки вмісту рівнів нітриту (NO<sub>2</sub>), протромбінового індексу, фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, активованого часткового тромбопластичного часу у сироватці крові та кількості тромбоцитів у хворих на псориаз в процесі комплексної базової терапії. Показано, що комплексне лікування хворих важкими формами псориазу із застосуванням метотрексату і аргініну не лише сприяє настанню клінічної ремісії, але і дозволяє поліпшити біохімічні показники (рівні NO<sub>2</sub>, протромбінового індексу, фібриногену і розчинних фібрин-

---

мономерних комплексів), зменшуючи вираженість системної запальної відповіді і протромботичного статусу.

**Ключові слова:** псоріаз, згортальна система крові, оксид азоту, метотрексат, аргінін, суглобовий синдром, тяжкі форми псоріазу.

**I.O. Oliinyk, O.A. Gavrylyuk**

**DYNAMICS OF NITRIC OXIDE STABLE METABOLITE AND SOME INDICATORS OF BLOOD COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF PSORIASIS IN THE COMPLEX THERAPY**

The analysis of the dynamics of the content of serum levels of nitrite (NO<sub>2</sub>), prothrombin index (PTI), fibrinogen, SFMC (soluble fibrin-monomer complexes), APTT and platelet count in patients with psoriasis in the process of a complex basic therapy is presented in the article. The holiatry of patients the heavy forms of psoriasis with the use of methotrexatum and arginine is not only instrumental in the offensive of clinical remission but also allows to improve biochemical indexes (levels of NO<sub>2</sub>, prothrombin index, fibrinogenum and soluble fibrin-monomeric complexes), diminishing expressed of system inflammatory answer and protrombotic status.

**Key words:** psoriasis, blood coagulation system, nitric oxide, methotrexate, arginine, articular syndrome, severe forms of psoriasis.

Поступила 19.02.16

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.895.8:616.89-008.48:362.2

*В.С. Билоус**ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков***ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ  
И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ОСТРЫМ ПОЛИМОРФНЫМ  
ПСИХОТИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ  
В ПРОДРОМАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПСИХОЗА**

Изучены особенности социального функционирования и социально-психологической адаптации пациентов с параноидной шизофренией и острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза. Установлено, что больные параноидной шизофренией в продромальном периоде психоза во всех возрастных периодах характеризовались низким уровнем общего социального функционирования с постепенным незначительным снижением этого уровня за год до манифестации психоза и средним уровнем социальной фрустрированности. Больным острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза были свойственны волнообразное колебание уровня общего социального функционирования от высокого к среднему и от среднего к высокому при среднем уровне общего социального функционирования за год до манифестации психоза, а также высокий уровень социальной фрустрированности.

**Ключевые слова:** *продромальный период психоза, параноидная шизофрения, острое полиморфное психотическое расстройство, социальное функционирование, психо-социальная адаптация.*

Эпидемиологическая ситуация в сфере психического здоровья в нашей стране, как и в большинстве стран мира, характеризуется негативными показателями выявления психических расстройств, «накоплением» на диспансерном учете лиц с патологией психического здоровья и ростом показателей инвалидности вследствие этой патологии (на 19,9 % за 10 лет) [1–4].

Всемирная психиатрическая ассоциация и Европейская ассоциация психиатров в качестве основной стратегии в условиях роста психической патологии среди населения предлагают раннее выявление этой патологии и своевременное медицинское вмешательство. Прежде всего это касается психозов в целом и шизофрении в частности как наиболее инвалидизирующих психических заболеваний [3, 5, 6]. В этой связи особую актуальность приобретает изучение специфики

продромальных проявлений психозов и выделение конкретных маркеров их формирования для ранней их диагностики и оказания своевременной помощи.

Целью данной работы было изучить социально-психологические особенности пациентов с параноидной шизофренией и острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза.

Обследовано 137 пациентов с впервые выявленным психозом, среди которых 65 пациентов (2-я и 3-я госпитализация) с диагнозом параноидная шизофрения (F20.0) и 72 пациента (1-я госпитализация) с диагнозом острое полиморфное психотическое расстройство (F23.0, F23.1).

В качестве инструментария в работе использованы шкала структурированного интервью для оценки преморбидного статуса (PAS-SI) и методика диагностики уровня

© В.С. Билоус, 2016

социальной фрустрированности Л.И. Вассермана в модификации В.В. Бойко [7, 8].

Анализ уровня социального функционирования (статуса) в продромальном периоде психоза у обследуемых больных проводился с учетом различных возрастных периодов их жизни. Согласно полученным данным, выделены особенности в уровнях социального функционирования больных в продромальном периоде в зависимости от формы психотического расстройства. Так, в качестве особенностей социального функционирования больных параноидной шизофренией в продромальном периоде психоза были выделены: в период 6–11 лет – средненизкий уровень общего социального функционирования [(3,7±0,7) балла,  $p<0,01$ ] за счет снижения уровня общительности [(5,0±0,8) балла,  $p<0,01$ ] и низкого уровня взаимоотношений в детстве [(4,8±1,0) балла,  $p<0,01$ ]. В период 12–15 лет также отмечался средненизкий уровень общего социального функционирования [(3,8±0,5) балла,  $p<0,05$ ] за счет низкого уровня общительности [(4,8±0,9) балла,  $p<0,01$ ] и взаимоотношений в ранней юности [(5,2±0,4) балла,  $p<0,05$ ]. Период 16–18 лет у данных больных также характеризовался средненизким уровнем общего социального функционирования [(3,9±0,5) балла,  $p<0,01$ ] за счет следующих факторов: низкого уровня общительности [(5,3±0,4) балла,  $p<0,01$ ], низкого уровня взаимоотношений в поздней юности [(4,5±0,5) балла,  $p<0,01$ ], средненизкой школьной адаптации в поздней юности [(3,5±0,6) балла,  $p<0,05$ ], средненизкой адаптации в социально-сексуальной жизни в поздней юности [(4,1±0,7) балла,  $p<0,01$ ]. В период от 19 лет до первого психотического расстройства все также фиксировался средненизкий уровень общего социального функционирования [(4,1±0,5) балла,  $p<0,05$ ]. В этом возрастном периоде основными факторами, снижающими уровень общего социального функционирования, были низкий уровень взаимоотношений в период взрослости [(5,1±0,6) балла,  $p<0,05$ ], а также средненизкий уровень социально-сексуального функционирования во взрослой жизни [(V.1 (2,5±0,3) балла,  $p<0,01$ ; V.3 (5,3±0,3) балла,  $p<0,01$ ].

В качестве общих факторов, характеризующих уровень социального функционирования больных параноидной шизофренией в продромальном периоде психоза, были выде-

лены среднее, среднеспециальное образование [(2,7±0,6) балла,  $p<0,05$ ]; снижение уровня занятости в период 1,5–2-х лет перед манифестацией психоза [(2,2±0,3) балла,  $p<0,01$ ]; постепенное, трудно определяемое начало ухудшения эффективности функционирования на работе, в вузе, школе [(5,2±0,4) балла,  $p<0,01$ ]; смена работы (не более трех раз) или прерывание учебы в школе перед манифестацией психоза [(2,0±0,5) балла,  $p<0,01$ ]; низкий уровень достижений в жизни [(4,4±0,3) балла,  $p<0,05$ ]; отсутствие в юности и в течение ранней взрослой жизни настоящих друзей, наличие только поверхностных отношений, затворнический образ жизни, уединение, минимальные попытки контактов и поверхностные отношения [(4,7±0,5) балла,  $p<0,05$ ]; средненизкий энергетический уровень (тенденция к покорной, пассивной реакции, избегание жизненных проблем) [(4,4±0,2) балла,  $p<0,05$ ].

Социальное функционирование больных с полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза в различные возрастные периоды характеризовалось следующими особенностями: в период 6–11 лет отмечался высокий уровень общего социального функционирования [(1,8±0,3) балла,  $p<0,01$ ]; в период 12–15 лет средний уровень общего социального функционирования [(2,8±0,3) балла,  $p<0,05$ ] за счет низкого уровня адаптации к школе в ранней юности [(4,3±0,6) балла,  $p<0,05$ ]; в период 16–18 лет высокий уровень общего социального функционирования [(1,8±0,3) балла,  $p<0,01$ ]; в период от 19 лет до первого психотического расстройства средний уровень общего социального функционирования [(2,9±0,4) балла,  $p<0,05$ ] за счет низкого уровня общительности и выраженных тенденций к уединенности [(5,2±0,4) балла,  $p<0,05$ ].

Из общих факторов, характеризующих уровень социального функционирования больных острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза, были выделены следующие: высшее (незаконченное высшее) образование [(1,7±0,5) балла,  $p<0,05$ ]; снижение уровня занятости непосредственно перед манифестацией психоза [(0,8±0,2) балла,  $p<0,01$ ]; резкое (перед манифестацией психоза) начало ухудшения эффективности функционирования на работе, в вузе [(0,5±0,3) балла,  $p<0,01$ ]; постоянное место работы, непрерывная учеба

в школе, вузе перед манифестацией психоза [(0,8±0,1) балла,  $p<0,01$ ]; способность к хорошему функционированию и интерес к некоторым сферам жизни, нехватка успеха [(2,5±0,5) балла,  $p<0,05$ ]; малое количество случайных друзей во время юности и в течение ранней взрослой жизни [(3,1±0,4) балла,  $p<0,05$ ]; умеренный энергетический уровень (драйв умеренный, адекватный, энергетический, интересующийся жизнью) [(2,5±0,2) балла,  $p<0,05$ ].

Анализ динамики уровня общего социального функционирования обследованных больных в продромальном периоде психоза на различных этапах жизни показал, что у больных параноидной шизофренией в продромальном периоде психоза во всех возрастных периодах отмечался средненизкий уровень общего социального функционирования с постепенным незначительным снижением этого уровня за год до манифестации психоза: 6–11 лет – (3,7±0,7) балла,  $p<0,01$ ; 12–15 лет – (3,8±0,5) балла,  $p<0,05$ ; 16–18 лет – (3,9±0,5) балла,  $p<0,01$ ; от 19 лет – (4,1±0,5) балла,  $p<0,05$ .

У больных острым полиморфным психотическим расстройством отмечалось волнообразное колебание уровня общего социального функционирования от высокого к среднему и от среднего к высокому при среднем уровне общего социального функционирования за год до манифестации психоза: 6–11 лет – (1,8±0,3) балла,  $p<0,01$ ; 12–15 лет – (2,8±0,3) балла,  $p<0,05$ ; 16–18 лет – (1,8±0,3) балла,  $p<0,01$ ; от 19 лет – (2,9±0,4) балла,  $p<0,05$ .

Более низкий уровень общего социального функционирования во всех возрастных периодах у больных параноидной шизофренией в продромальном периоде психоза в отличие от больных острым полиморфным психотическим расстройством свидетельствует о более глубоких и эндогенно-обусловленных патопсихологических изменениях психики больных параноидной шизофренией в продромальном периоде психотических расстройств, тогда как более высокий уровень социального функционирования и его волнообразное колебание свидетельствуют о неглубоких, экзогенно-обусловленных патопсихологических изменениях психики больных острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза.

Анализ общего уровня социальной удовлетворенности и уровня фрустрированности по отдельным социальным факторам жизнедеятельности больных с параноидной шизофренией и острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза показал наличие более низкого уровня социальной фрустрированности психоза у больных параноидной шизофренией [(1,9±0,3) балла,  $p<0,05$ ] по сравнению с больными острым полиморфным психотическим расстройством [(2,6±0,4) балла,  $p<0,05$ ]. При этом основными социальными факторами, снижающими социальную удовлетворенность у больных параноидной шизофренией, выступали: повышенный уровень фрустрации положением в обществе [(3,2±0,3) балла,  $p<0,05$ ]; повышенный уровень фрустрации взаимоотношениями с администрацией на работе [(3,1±0,3) балла,  $p<0,05$ ]; повышенный уровень фрустрации взаимоотношениями с субъектами своей профессиональной, учебной деятельности (учащиеся, клиенты) [(3,0±0,2) балла,  $p<0,05$ ].

У больных же острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза социальными факторами, повышающими уровень социальной фрустрированности, выступали высокий уровень фрустрации в отношениях с родителями [(3,7±0,2) балла,  $p<0,01$ ]; высокий уровень фрустрации в отношениях с друзьями и знакомыми [(3,6±0,4) балла,  $p<0,01$ ]; высокий уровень фрустрации во взаимоотношениях с коллегами по работе [(3,6±0,4) балла,  $p<0,01$ ]; повышенный уровень фрустрации от своего образа жизни [(3,4±0,4) балла,  $p<0,01$ ].

Более высокие показатели социальной фрустрированности больных острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза свидетельствуют о том, что при данной форме психоза психика больных в продромальном периоде более чувствительна к воздействию стрессовых факторов, чем психика больных параноидной шизофренией.

Результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что у больных параноидной шизофренией в продромальном периоде психоза отмечалось более выраженное снижение социального функционирования наряду с менее выраженными показателями социальной фрустрированности по



сравнению с больными с острым полиморфным психотическим расстройством (то есть отмечалось снижение социального функционирования и одновременно меньшая обеспокоенность этим). Данный факт свидетельствует о более глубоких и эндогенно-обусловленных патопсихологических изменениях психики больных параноидной шизофренией в продромальном периоде психотических расстройств, тогда как более высокий уровень социального функционирования больных острым полиморфным психотическим расстройством, его волнообразное колебание, сочетающиеся с умеренным уровнем общей социальной фрустрированности, сви-

детельствуют о неглубоких, экзогенно-обусловленных, чувствительных к воздействию стрессов патопсихологических изменениях психики больных острым полиморфным психотическим расстройством в продромальном периоде психоза.

Выделенные в результате исследования социально-психологические особенности больных параноидной шизофренией и острым полиморфным психическим расстройством в продромальном периоде психоза могут рассматриваться в качестве диагностических маркеров формирования данных форм психопатологии на начальных этапах формирования психоза.

### Литература

1. Марута Н.О. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні / Н.О. Марута // НейроNews. – 2010. – № 5 (24). – С. 83–90.
2. Состояние психического здоровья населения и тенденции развития психиатрической помощи на постсоветском пространстве / П.В. Морозов, Н.Г. Незнанов, О.В. Лиманкин и др. // Журнал психиатрии и психотерапии им. П.Б. Ганнушкина. – 2014. – № 06. – С. 4–10.
3. Первинний психотичний епізод: діагностика, фармакотерапія та психосоціальна реабілітація : методичні рекомендації / Н.О. Марута, Л.Н. Юр'єва, Т.В. Панько. – Харків, 2009. – 31 с.
4. Фильц А.О. На пути к созданию МКБ-11 и DSM-V: очерки по проблемам психопатологии и нозологических систематик психических расстройств / А.О. Фильц, А.А. Педак. – Николаев, 2011. – 115 с.
5. Модель организации социально-психологической помощи пациентам, страдающим шизофренией: методические рекомендации / Т.А. Солохина, В.С. Ястребов, Л.С. Шевченко и др. – Москва : МАКС Пресс, 2012. – 32 с.
6. Перший психотичний епізод: система екзистенційно-особистісного відновлення хворих: методичні рекомендації / Н.О. Марута, В.А. Абрамов, О.І. Осокіна та ін. – Київ–Донецьк, 2013. – 32 с.
7. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: Справочник практического психолога / И.Г. Малкина-Пых. – Москва : Изд-во Эксмо, 2005. – С. 923–926.
8. Rabinowitz J. The premorbid adjustment scale structured interview (PAS-SI): Preliminary findings / J. Rabinowitz, S.Z. Levine, N. Brill, E.J. Bromet // Schizophrenia Research. – 2007. – Vol. 90. – P. 255–257.

### В.С. Білоус

#### ОСОБЛИВОСТІ СОЦІАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ТА СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ З ПАРАНОЇДНОЮ ШИЗОФРЕНІЄЮ ТА ГОСТРИМ ПОЛІМОРФНИМ ПСИХОТИЧНИМ РОЗЛАДОМ В ПРОДРОМАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ПСИХОЗУ

Вивчено особливості соціального функціонування і соціально-психологічної адаптації пацієнтів з параноїдною шизофренією і гострими поліморфними психічними розладами в продромальному періоді психозу. Встановлено, що хворі на параноїдну шизофренію в продромальному періоді психозу у всіх вікових періодах характеризувалися низьким рівнем загального соціального функціонування з поступовим незначним зниженням цього рівня за рік до маніфестації психозу та середнім рівнем соціальної фрустрованості. Хворим на гострий поліморфний психічний розлад в продромальному періоді психозу були властиві хвилеподібне коливання рівня загального соціального функціонування від високого до середнього і від середнього до високого при середньому рівні загального соціального функціонування за рік до маніфестації психозу, а також високий рівень соціальної фрустрованості.

**Ключові слова:** продромальний період психозу, параноїдна шизофренія, гострий поліморфний психотичний розлад, соціальне функціонування, психосоціальна адаптація.

*V.S. Bilous*

**SPECIAL CHARACTERISTICS OF SOCIAL FUNCTIONING AND PSYCHOSOCIAL ADJUSTMENT OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA AND ACUTE POLYMORPHIC PSYCHOTIC DISORDER IN THE PRODROMAL STAGE OF PSYCHOSIS**

It was studied the special characteristics of social functioning and psychosocial adjustment of patients with paranoid schizophrenia (PS) and acute polymorphic psychotic disorder (APPD) in the prodromal stage of psychosis. It was revealed that patients with PS in the prodromal stage of psychosis, at all age periods, were characterized by low degree of general social functioning with its gradual slight decline a year before the manifestation of psychosis, and middle degree of social frustration. It was common for patients with APPD, in prodromal stage of psychosis, the undulation of overall social functioning degree from high level to medium and from medium to high level, in the presence of middle level of overall social functioning a year before the onset of psychosis, as well as occurrence of high degree social frustration.

**Key words:** *prodromal stage of psychosis, paranoid schizophrenia, acute polymorphic psychotic disorder, social functioning, psychosocial adjustment.*

*Поступила 12.02.16*

УДК 616.895.8-008.47:614.253

*К.Ю. Закаль*

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

## СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОМПЛАЕНСА ПРИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ С НЕПРЕРЫВНЫМ ТИПОМ ТЕЧЕНИЯ

С целью определения индивидуально-психологических и психосоциальных факторов формирования медикаментозного комплаенса при параноидной шизофрении с непрерывным типом течения проанализированы характерологические особенности, способности к психосоциальной адаптации и специфика качества жизни у больных с данной формой шизофрении с высоким и низким уровнем медикаментозного комплаенса. В результате исследования выделены конкретные факторы прогноза формирования высокого и низкого уровней медикаментозного комплаенса у больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, медикаментозный комплаенс, индивидуально-психологические и психосоциальные факторы.

Современные стандарты оказания медицинской помощи больным с психическими и поведенческими расстройствами призваны не только способствовать регрессу психопатологической симптоматики и восстановлению социального функционирования пациента, но и предупреждать возможные рецидивы и, соответственно, уменьшить число повторных госпитализаций [1–3]. В этой связи особо актуальным становится изучение проблемы медикаментозного комплаенса как одного из основных факторов, влияющих на эффективность лечения и исходы психических заболеваний [2, 4, 5].

Шизофрения – одно из самых тяжелых психических расстройств, наиболее часто характеризующееся стойкостью к терапии. Так, согласно данным [6, 7], у 20–70 % пациентов с шизофренией наблюдаются те или другие варианты нарушений комплаенса, которые обуславливают негативные последствия болезни в виде обострений психоза, ауто- и гетероагрессии, злоупотребления психоактивными веществами и др.

Несмотря на значительное негативное влияние нарушенного комплаенса на течение шизофренического процесса, много практических вопросов, касающихся факторов его формирования, остаются неизученными, в частности вопросы взаимосвязи состояния

медикаментозного комплаенса с личностными и психосоциальными характеристиками больных при разных вариантах течения шизофрении.

Изложенное определило цель настоящего исследования – установить социально-психосоциальные факторы, способствующие формированию низкого медикаментозного комплаенса при параноидной шизофрении с непрерывным типом течения.

В исследовании приняло участие 64 больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения: 31 больной с высоким уровнем медикаментозного комплаенса и 33 – с низким уровнем.

Использовали следующие психодиагностические методики: опросник акцентуаций характера Г. Шмишека и К. Леонгарда, методику определения способности к психосоциальной адаптации (EAPS) и методику оценки интегративного показателя качества жизни [8–10].

Анализ характерологических особенностей больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения и высоким и низким медикаментозным комплаенсом (по данным опросника Г. Шмишека и К. Леонгарда) показал, что больные с высоким медикаментозным комплаенсом характеризовались более выраженными педантическими

© К.Ю. Закаль, 2016

личностными особенностями [(15,3±2,7) балла] по сравнению с больными с низкими медикаментозным комплаенсом [(6,6±0,9) балла,  $p<0,01$ ], в то время как у больных с низким медикаментозным комплаенсом достоверно более выраженными оказались аффективно-ригидные [(21,7±1,4) балла,  $p<0,05$ ] и тревожные [(17,4±2,9) балла,  $p<0,01$ ] личностные особенности по сравнению с больными с высоким медикаментозным комплаенсом [(13,2±2,4) и (6,8±2,3) балла соответственно], табл. 1.

Таблица 1. Уровень выраженности характерологических особенностей больных параноидальной шизофренией с непрерывным типом течения с высоким и низким медикаментозным комплаенсом (МК), ( $M\pm\sigma$ ) балла

Акцентуации характера	Высокий МК	Низкий МК
Гипертимная	10,0	–
Эмотивная	7,1±1,2	6,0
Тревожная	6,8±2,3	17,4±2,9**
Демонстративная	–	–
Дистимичная	16,3±2,6	17,0±2,8
Аффективно-ригидная	13,2±2,4	21,7±1,4*
Педантичная	15,3±2,7**	6,6±0,9
Циклотимная	8,8±1,3	8,0
Возбудимая	12,7±1,8	13,3±2,2
Аффективно-экзальтированная	6,0	–

Примечание. \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ .

Таким образом, наличие выраженных педантических особенностей личности у больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения способствует формированию высокого уровня медикаментозного комплаенса, в то время как выраженные тревожные и аффективно-ригидные личностные черты, наоборот, выступают коррелятами низкого медикаментозного комплаенса.

Изучение уровня адаптации и социального функционирования больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения показало, что больные с высоким уровнем медикаментозного комплаенса характеризуются более высоким уровнем социального функционирования и психосоциальной адаптации в сферах: жизнедеятельность и работоспособность – (7,9±1,0) балла,  $p<0,05$ , общественная и социальная жизнь – (7,9±1,8) балла,  $p<0,01$ , а также межличност-

ные взаимоотношения – (7,8±1,2) балла,  $p<0,01$ , по сравнению с больными с низким медикаментозным комплаенсом, у которых отмечался дефицит или отсутствие социальной адаптации и качественного функционирования в перечисленных сферах [(4,2±0,7); (2,9±0,9) и (3,0±1,5) балла, соответственно], табл. 2.

В целом показатели среднегруппового уровня способности к психосоциальной адап-

Таблица 2. Уровень адаптации и функционирования в различных социальных сферах у больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения с высоким и низким медикаментозным комплаенсом (МК), ( $M\pm\sigma$ ) балла

Сферы (рубрики) социального функционирования	Высокий МК	Низкий МК
Жизнедеятельность и работоспособность	7,9±1,0	4,2±0,7*
Проведение досуга	6,8±1,2	6,0±1,4
Семейные взаимопонимания	7,1±1,3	6,5±0,5
Внесемейные (дружеские) взаимопонимания	5,2±0,7	4,6±0,8
Общественная и социальная жизнь	7,9±1,8	2,9±0,9**
Межличностные взаимоотношения	7,8±1,2	3,0±1,5**
Интерес к познанию информации	6,6±1,5	5,8±1,6
Финансы	6,0±1,4	5,2±1,4
Внешний вид пациента	5,7±0,8	4,9±0,8
Условия жизни, место проживания, питание	8,4±1,0	7,6±2,2

Примечание. \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ .

тации больных параноидной шизофренией с высоким медикаментозным комплаенсом соответствовали умеренно-ограниченному уровню [(68,7±10,6) балла], тогда как в группе больных параноидной шизофренией с низким медикаментозным комплаенсом среднегрупповой уровень способности к психосоциальной адаптации оценивался как пониженно-низкий [(49,8±10,2) балла,  $p<0,05$ ].

Следовательно, больные с низким медикаментозным комплаенсом характеризовались более тотальной дезадаптацией, которая захватывала сферы функционирования в быту, на работе, в общественной жизни и межличностных взаимоотношениях.

Согласно данным исследования особенностей качества жизни в группах больных па-

раноидной шизофренией с непрерывным типом течения, в случае высокого уровня медикаментозного комплаенса отмечались более высокие показатели качества жизни в сферах социоэмоциональной поддержки (наличие людей, которым доверяют больные и которые могут предложить им помощь и эмоциональную поддержку) – (7,1±1,4) балла,  $p<0,01$ , работоспособности (удовлетворительная возможность выполнять рабочие, профессиональные или домашние обязанности) – (6,3±2,3) балла,  $p<0,05$ , и общего восприятия качества жизни – (6,6±2,1) балла,  $p<0,05$ , по сравнению с больными с низким медикаментозным комплаенсом, показатели качества жизни которых по данным сферам составили (3,4±1,1); (3,3±0,8) и (3,5±0,7) балла соответственно (рис. 1).

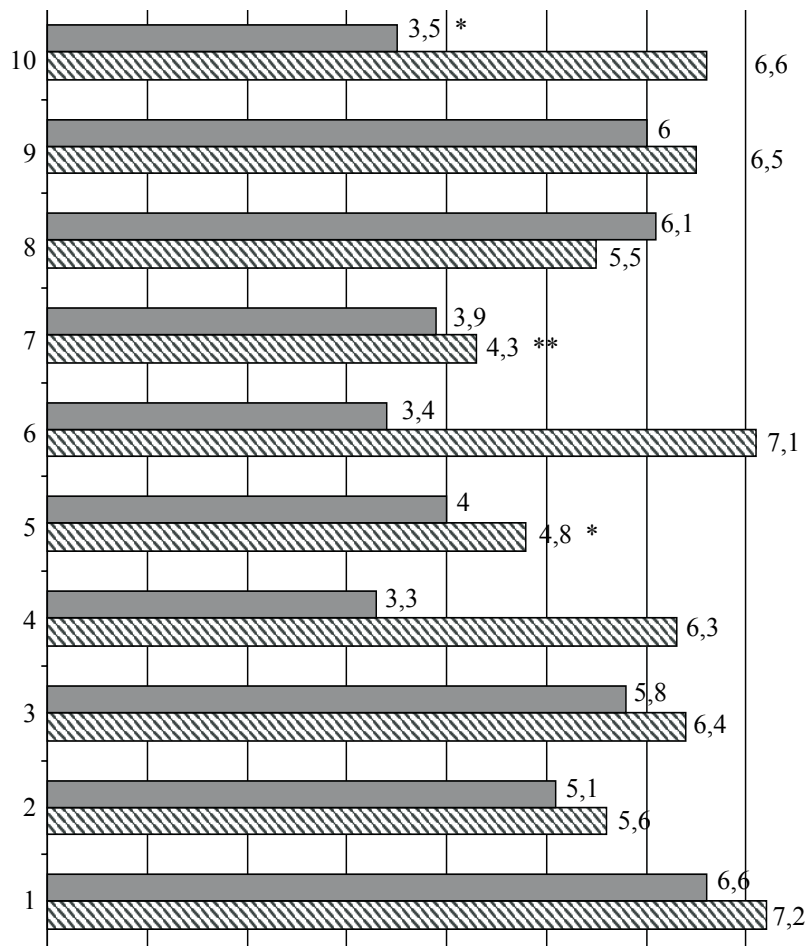


Рис. 1. Среднегрупповые показатели качества жизни у больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения с высоким (■) и низким (▨) медикаментозным комплаенсом:

- 1 – физическое благополучие; 2 – психологическое благополучие;
- 3 – самообслуживание и независимость действий; 4 – работоспособность;
- 5 – межличностное взаимодействие; 6 – социоэмоциональная поддержка;
- 7 – общественная и служебная поддержка; 8 – личностная реализация;
- 9 – духовная реализация; 10 – общее восприятие качества жизни.

\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$

Анализ вторичных шкал интегративного показателя качества жизни больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения показал, что у больных с высоким медикаментозным комплаенсом показатели по всем вторичным шкалам выше, чем у больных с низким медикаментозным комплаенсом (рис. 2).

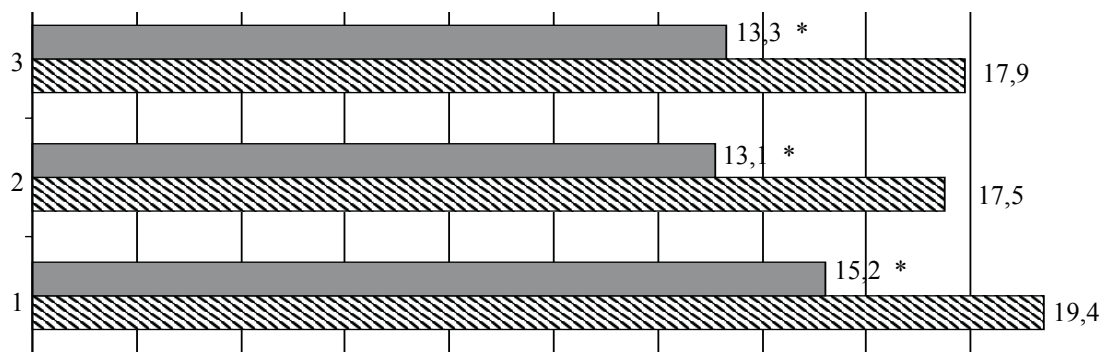


Рис. 2. Среднегрупповые значения вторичных шкал интегративного показателя качества жизни больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения с высоким (■) и низким (▨) медикаментозным комплаенсом:

1 – шкала субъективного благополучия – удовлетворенности; 2 – шкала выполнения социальных ролей; 3 – шкала оценки внешних жизненных условий; \*  $p < 0,05$

Так, у больных с высоким медикаментозным комплаенсом уровень субъективного благополучия – удовлетворенности (шкалы *физическое благополучие, психологическое – эмоциональное благополучие, общее восприятие жизни*) составил  $(19,4 \pm 3,5)$  балла; уровень выполнения социальных ролей (шкалы *самообслуживание и независимость действий, межличностная реализация, трудоспособность*) –  $(17,5 \pm 2,9)$  балла; оценка внешних жизненных условий (шкалы *социоэмоциональная поддержка, общественная и служебная поддержка и духовная реализация*) –  $(17,9 \pm 3,3)$  балла, тогда как у больных с низким медикаментозным комплаенсом данные показатели составили  $(15,2 \pm 2,2)$ ;  $(13,1 \pm 1,8)$  и  $(13,3 \pm 2,7)$  балла соответственно,  $p < 0,05$ .

Таким образом, низкие интегративные показатели качества жизни больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения, свидетельствующие о тотально низком восприятии качества своего существования в основных сферах жизни (восприятии себя, социального взаимодействия и внешних условий жизни), могут значительно снижать уровень медикаментозного комплаенса, и, наоборот, более позитивное восприятие качества своей жизни выступает одним из фак-

торов формирования высокого медикаментозного комплаенса.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что индивидуально-психологические и психосоциальные особенности больных шизофренией формируют медикаментозный комплаенс. Так, основными индивидуально-психологическими и психо-

социальными предикторами высокого медицинского комплаенса у больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения являются педантические личностные особенности с тенденцией к акцентуации; не ниже умеренно-ограниченного уровня способность к психосоциальной адаптации с достаточным уровнем функционирования, высоким уровнем показателя качества жизни по социоэмоциональной поддержке, средним и выше среднего уровнем показателей по работоспособности и общему восприятию качества жизни, тогда как у больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения основными индивидуально-психологическими и психосоциальными предикторами низкого медикаментозного комплаенса являются акцентуированные аффективно-ригидные личностные особенности; пониженно-низкий уровень способности к психосоциальной адаптации с дефицитом социальной адаптации и качественного функционирования в сферах «жизнедеятельность и работоспособность», «общественная и социальная жизнь», «межличностные взаимоотношения», с низкими показателями качества жизни по социоэмоциональной поддержке, работоспособности и восприятию качества жизни.

Полученные результаты целесообразно использовать в качестве факторов-прогнозов формирования медикаментозного комплаенса

у больных параноидной шизофренией с непрерывным типом течения и учитывать при разработке и проведении лечебных мероприятий.

### Литература

1. Марута Н.А. Проблемы раннего вмешательства в психоз: фармакологические и психосоциальные технологии / Н.А. Марута // Здоров'я України. – 2014. – № 2 (29). – С. 42–43.
2. EPA guidance on the quality of mental health services / W. Gaebel, T. Becker, B. Janssen, et al. // Eur. Psychiatry. – 2012. – Vol. 27 (2). – P. 87–113.
3. Kahn R.S. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus / R.S. Kahn, R.S. Keefe // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70. – P. 1107–1112.
4. Мишиев В.Д. Проблема комплаенса в современной психиатрии / В.Д. Мишиев // Психічне здоров'я. – 2007. – № 1 (10). – С. 67–69.
5. Морозов П.В. Приверженность терапии – мотивированность пациента / П.В. Морозов // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2010. – № 04. – Режим доступа: [http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya\\_i\\_psikhofarmakoterapiya\\_im\\_p\\_b\\_ganushkina/216307/216304/](http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/216307/216304/).
6. Лутова Н.Б. Комплаенс и психопатологическая симптоматика / Н.Б. Лутова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 3. – С. 59–64.
7. Модель организации социально-психологической помощи пациентам, страдающим шизофренией: методические рекомендации / Т.А. Солохина, В.С. Ястребов, Л.С. Шевченко и др. – Москва: МАКС Пресс, 2012. – 32 с.
8. Абрамов В.А. Медико-социальная реабилитация больных с психическими расстройствами / В.А. Абрамов, И.В. Жигулина, Т.Л. Ряполова. – Донецк: Каштан, 2006. – 268 с.
9. Овчинников Б.В. Психическая предпатология, превентивная диагностика и коррекция / Б.В. Овчинников, И.Ф. Дьяконов, Л.В. Богданова. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 368 с.
10. Validization an efficient quality of life index / J. Mezzich, N. Cohen, M. RUIPEREZ, et al. – Hamburg: 11th World Congress of Psychiatry: Psychiatry on new Thresholds, 1999. – P. 427–428.

### К.Ю. Закаль

#### СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ФОРМУВАННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОМПЛАЕНСУ ПРИ ПАРАНОЇДНІЙ ШИЗОФРЕНІЇ З БЕЗПЕРЕРВНИМ ТИПОМ ПЕРЕБІГУ

З метою визначення індивідуально-психологічних і психосоціальних чинників формування медикаментозного комплаенсу при параноїдній шизофренії з безперервним типом перебігу були проаналізовані: характерологічні особливості, здібності до психосоціальної адаптації та специфіка якості життя у хворих з цією формою психопатології з високим і низьким рівнем медикаментозного комплаенсу. За результатами дослідження виділено конкретні фактори прогнозу формування високого та низького рівнів медикаментозного комплаенсу у хворих на параноїдну шизофренію з безперервним типом перебігу.

**Ключові слова:** параноїдна шизофренія, медикаментозний комплаєнс, індивідуально-психологічні та психосоціальні чинники.

### К. Yu. Zakal'

#### SOCIO-PSYCHOLOGICAL DETERMINANTS OF MEDICAMENTAL COMPLIANCE FORMATION IN CONTINUOUS COURSE OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

In order to determine the person-specific and psycho-social factors of medicamental compliance formation in paranoid schizophrenia with continuous course there were analyzed characterologic features, capacity for psychosocial adjustment and specifics of life quality in patients with this form of schizophrenia who had the high and low levels of medicamental compliance. As a result of the study there were determined the specific factors of prognosis for formation of high and low level medicamental compliance in patients with continuous course of paranoid schizophrenia.

**Key words:** paranoid schizophrenia, medicamental compliance, person-specific and psycho-social factors.

УДК 612.014.423:616.831-056.7:577.11:616.36:572.7

*И.Н. Никишкова, А.Е. Кутиков, И.К. Волошин-Гапонов*

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков*

## **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ АНТРОПОМОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

Исследовали особенности функциональной активности головного мозга при болезни Вильсона – Коновалова у пациентов-носителей разных антропологических типов (АТ). Показано, что при болезни Вильсона – Коновалова у всех пациентов, независимо от АТ, отмечается снижение активности таламокортикальной системы. Однако при этом пациенты-носители атланта-балтийского АТ (ААТ) менее всех отличались от здоровых лиц по значениям мощности и представленности ритмов медленно-волнового (0,5–7,0 Гц) и высокочастотного (14–40 Гц) диапазонов биоэлектрической активности мозга. Для пациентов-носителей средиземноморского АТ (САТ) наиболее характерным было увеличение вклада стволовых структур в тонические влияния на неокортекс (усиление мощности и пароксизмальных проявлений медленно-волновой активности), а для больных-носителей динарского АТ (ДАТ) – усиление активирующих ретикулярных влияний (усиление мощности и представленности высокочастотной активности). У пациентов, отнесенных к САТ и ДАТ, были выражены признаки межполушарной дезинтеграции (большие значения индекса мозговой симметрии), у больных-носителей ААТ усредненный показатель симметричности спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ соответствовал норме.

**Ключевые слова:** функциональная активность головного мозга, антропологический тип, болезнь Вильсона – Коновалова.

На сегодняшний день пристальное внимание исследователей приковано к проблеме связи различных патологий с немодифицируемыми факторами риска и, в первую очередь, с демографическими и генетическими характеристиками пациентов. В случае болезни Вильсона – Коновалова роль генетических факторов риска уже давно и детально изучается по всему миру [1–4]. В то же время полученные нами ранее результаты продемонстрировали важность антропоморфологического фактора в контексте эпидемиологии, механизмов и факторов риска развития болезни Вильсона – Коновалова [5]. С одной стороны, было показано, что морфоструктурные изменения мозга, наблюдаемые в том числе и при болезни Вильсона – Коновалова, вызывают изменения биоэлектрической активности [6]. С другой стороны, при неврозах у пациентов, принадлежащих к разным антропологическим типам (АТ), имеются определенные отличия уровня функциональной активности

и взаимодействий неокортекса с подкорковыми структурами [7]. В свете этих данных актуальным является вопрос изучения особенностей изменения количественных показателей ЭЭГ при болезни Вильсона – Коновалова у пациентов-носителей разных АТ.

**Материал и методы.** Была исследована биоэлектрическая активность мозга у 34 пациентов (в том числе 12 женщин) с болезнью Вильсона – Коновалова в возрасте от 17 до 49 лет, средний возраст – (30,00±1,38) лет, которые составили основную группу. Диагноз болезнь Вильсона – Коновалова пациентам основной группы выставляли или подтверждали в соответствии с общепринятым стандартом (содержание в сыворотке крови церулоплазмينا < 20 мг/дл, экскреция меди с мочой > 100 мкг/сут, наличие колец Кайзера–Флейшера). Группу сравнения составили 11 лиц (в том числе 5 женщин) в возрасте от 24 до 40 лет, средний возраст – (31,36±1,82) года без диагноза болезнь Вильсона –

© И.Н. Никишкова, А.Е. Кутиков, И.К. Волошин-Гапонов, 2016



Коновалова. Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью компьютерного диагностического комплекса «Нейрон-спектр+» от 20 электродов, расположенных согласно Международной системе «10–20», в состоянии покоя. Количественный анализ ЭЭГ состоял в компьютерной оценке когерентности, амплитуды, мощности спектра и индекса ритмов (процент времени присутствия каждого ритма за определенный период времени) по 10 эпохам (длительностью 2,56 с) для пяти диапазонов ритмов:  $\delta$ -ритма (0–3 Гц),  $\theta$ -ритма (4–7 Гц),  $\alpha$ -ритма (8–13 Гц),  $\beta_1$ -ритма (14–19 Гц) и  $\beta_2$ -ритма (20–40 Гц). Кроме того, для оценки усредненного показателя симметричности спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ использовали индекс BSI – высокочувствительный ЭЭГ-маркер асимметрии ЭЭГ [8]. Нижняя граница индекса (BSI=0) соответствует идеальной симметрии мозговой активности по всем диапазонам спектра ЭЭГ для всех отведений, верхняя граница (BSI=1) означает максимальную асимметрию, диффузно фиксируемую на ЭЭГ, при этом в норме  $BSI=0,042 \pm 0,005$  [9].

В соответствии с результатами комплексного антропоморфологического обследования пациенты основной группы были разделены на три подгруппы. В А-подгруппу были включены 6 пациентов, являющихся представителями атланта-балтийского АТ (ААТ); в С-подгруппу – 20 пациентов, принадлежащих к средиземноморскому АТ (САТ); в Д-подгруппу – 6 пациентов-носителей динарского

АТ (ДАТ). Кроме того, в основной группе было зарегистрировано 2 пациента, характеризующихся комплексами черт палеоевропейского АТ (1 чел.) и уралоидного АТ (1 чел.). Из-за малочисленности они не были включены в анализ по подгруппам, но их учли при общем анализе ЭЭГ основной группы исследования.

**Результаты.** Сравнительный анализ показателей количественной оценки ЭЭГ-характеристик пациентов, являющихся носителями разных АТ, выявил межгрупповые различия в организации биоэлектрической активности мозга.

У пациентов-носителей разных АТ в зависимости от частотного диапазона и локализации выраженность снижения амплитуды биоэлектрической активности имела определенные различия. Наибольшее снижение амплитуды как низко-, так и высокочастотных ритмов было выявлено на ЭЭГ пациентов А-подгруппы (рис. 1). Минимальные изменения амплитудных показателей в диапазоне медленных волн отмечались у больных С-подгруппы, а в высокочастотном диапазоне – у пациентов Д-подгруппы. Однако у всех пациентов, независимо от АТ, амплитуда  $\alpha$ -активности диффузно была в среднем в 2 раза ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Изменение частотных характеристик ритмов при болезни Вильсона–Коновалова также имело определенные межгрупповые особенности. У пациентов С-подгруппы отмечалось диффузное снижение частоты  $\alpha$ -активности

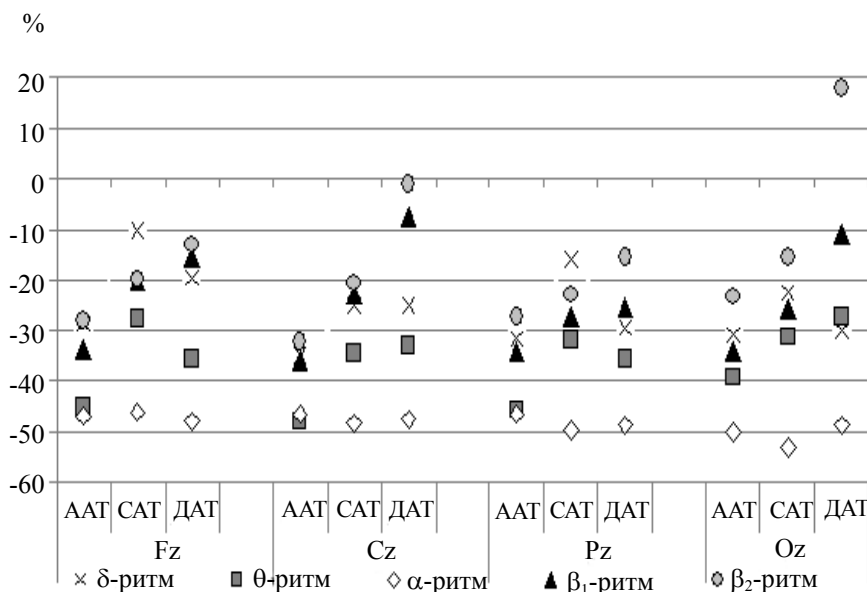


Рис. 1. Различия показателей амплитуды колебаний биоэлектрической активности мозга у пациентов-носителей ААТ, САТ и ДАТ при болезни Вильсона – Коновалова

( $p < 0,01$ ). В Д-подгруппе по сравнению с двумя другими подгруппами наиболее выраженным было выравнивание частотного градиента  $\alpha$ -активности: в лобных зонах частота  $\alpha$ -ритма была выше, чем у лиц группы сравнения ( $p < 0,05$ ), и практически равна значениям в затылочной зоне. У пациентов-носителей ААТ и САТ в диапазоне 14–19 Гц отмечалась частотная асимметрия ( $p < 0,05$ ).

Во всех подгруппах величина удельной мощности  $\alpha$ -активности была одинаковой и практически в 2 раза ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), рис. 2. По значениям удель-

Среди всех больных именно в С-подгруппе отмечалось наибольшее диффузное увеличение индекса  $\delta$ -ритма: на 50–59 % в передне-центральных отделах и на 70–96 % в задних ( $p < 0,001$ ), рис. 3. Для пациентов Д-подгруппы наиболее характерным оказалось трехкратное (292,86 %) увеличение индекса высокочастотной активности по сравнению как с лицами группы сравнения ( $p < 0,05$ ), так и с другими пациентами. Пациенты-носители ААТ менее всех отличались от лиц группы сравнения по представленности изучаемых ритмов в спектре биоэлектрической актив-

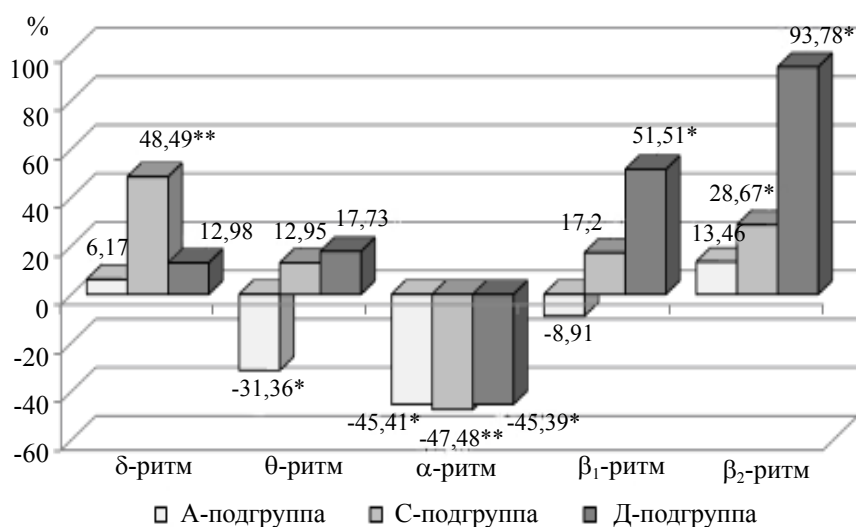


Рис. 2. Различие показателей удельной мощности колебаний биоэлектрической активности мозга у пациентов-носителей ААТ, САТ и ДАТ при болезни Вильсона – Коновалова  
\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  – отличия от группы сравнения

ной мощности  $\delta$ -,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -ритмов пациенты А-подгруппы практически не отличались от пациентов группы сравнения, но у них отмечалось достоверное снижение на 31,4 % удельной мощности  $\theta$ -ритма ( $p < 0,05$ ). Пациентов С-подгруппы отличало от больных других подгрупп самое значительное усиление удельной мощности  $\delta$ -активности по сравнению с лицами группы сравнения – на 48,5 % ( $p < 0,001$ ), рис. 2. Для пациентов Д-подгруппы было характерно наибольшее увеличение удельной мощности высокочастотной активности: на 51,5 % в диапазоне 14–19 Гц ( $p < 0,05$ ) и на 93,8 % в диапазоне 20–40 Гц ( $p < 0,05$ ), рис. 2.

Достоверное по сравнению с лицами группы сравнения диффузное изменение представленности спектра колебаний всех диапазонов, кроме  $\theta$ -ритма, обнаружено только у пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова, отнесенных к САТ (от  $p < 0,01$  до  $p < 0,001$ ).

ности, достоверные различия обнаружены только в задневисочных и затылочных зонах коры ( $p < 0,05$ ). Более того, несмотря на то, что индекс  $\alpha$ -ритма был снижен у всех больных болезнью Вильсона – Коновалова, по сравнению с лицами группы сравнения в С- и Д-подгруппах это снижение было диффузным ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), а в А-подгруппе оно было менее выражено и отмечалось только в задних отделах неокортекса ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ коэффициентов когерентности выявил, что больные-носители разных АТ отличались числом межполушарных взаимодействий. Наибольшее снижение коэффициента когерентности в медленноволновом диапазоне (0,7–7,0 Гц) среди больных с болезнью Вильсона – Коновалова отмечалось у пациентов А-подгруппы (табл. 1) по сравнению с лицами группы сравнения ( $p < 0,001$ ) и с больными С- и Д-подгрупп ( $p < 0,05$ ), табл. 2 и 3.

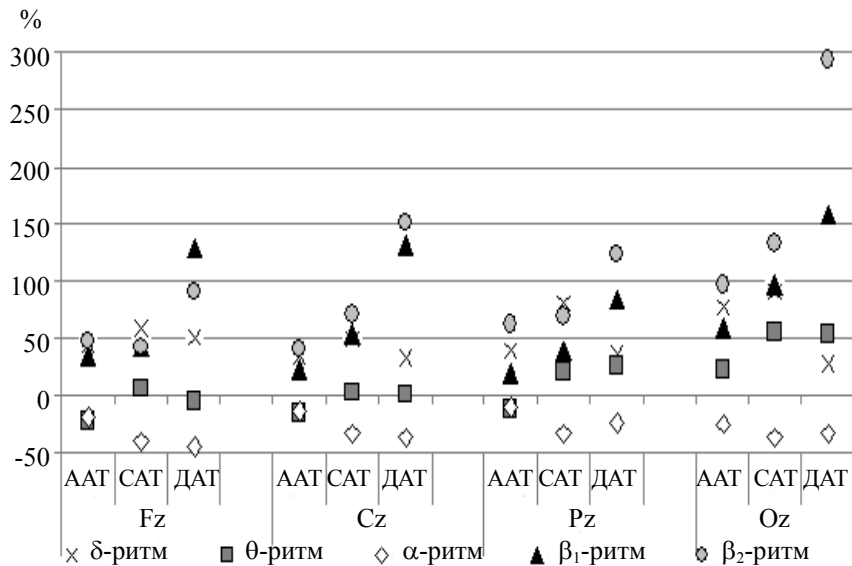


Рис. 3. Различие показателей представленности ритмов всех диапазонов спектра биоэлектрической активности мозга у пациентов-носителей ААТ, САТ и ДАТ при болезни Вильсона–Коновалова

Таблица 1. Показатели межполушарной когерентности (МП КОГ) ритмов всех диапазонов биоэлектрической активности мозга у пациентов А-подгруппы (n=6)

МП КОГ	δ-ритм	θ-ритм	α-ритм	β <sub>1</sub> -ритм	β <sub>2</sub> -ритм
<b>Fp1Fp2</b>	0,34±0,07****	0,47±0,0****	0,56±0,07*	0,32±0,05****	0,17±0,03****●
<b>F3F4</b>	0,42±0,06****	0,56±0,06**	0,57±0,04***	0,39±0,06****	0,20±0,02****●
<b>C3C4</b>	0,44±0,08**	0,53±0,07**	0,55±0,04***	0,38±0,04****	0,20±0,02****●
<b>P3P4</b>	0,42±0,07***	0,48±0,05***	0,60±0,04*	0,37±0,05****	0,24±0,05***
<b>O1O2</b>	0,36±0,05***	0,36±0,05***	0,56±0,04*	0,35±0,05****	0,25±0,06***
<b>F7F8</b>	0,25±0,04****	0,28±0,03****●	0,34±0,0****	0,18±0,04****	0,11±0,01****●●
<b>T3T4</b>	0,28±0,03****	0,29±0,04****●	0,31±0,03***	0,16±0,03****	0,12±0,02****
<b>T5T6</b>	0,17±0,02****●●	0,20±0,02****●●	0,28±0,03***	0,16±0,02****	0,14±0,03****

Примечание. \*p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 – отличия от группы сравнения; ● p<0,05; ●● p<0,01; ●●● p<0,001 – отличия А-подгруппы от С-подгруппы.

Максимальное снижение числа межполушарных взаимодействий в β<sub>1</sub>-диапазоне было выявлено в Д-подгруппе (p<0,001), табл. 3. Равным по значению во всех подгруппах было только снижение уровня межполушарной фазовой синхронизации α-колеба-

ний: в центральных зонах неокортекса – в среднем на 25–30 % ниже, чем в аналогичных зонах в группе сравнения; в височных – на 50 %. По числу внутрислошарных связей во всех частотных диапазонах пациенты Д-подгруппы практически не отличались от лиц группы сра-

Таблица 2. Показатели межполушарной когерентности (МП КОГ) ритмов всех диапазонов биоэлектрической активности мозга пациентов С-подгруппы (n=20)

МП КОГ	δ-ритм	θ-ритм	α-ритм	β <sub>1</sub> -ритм	β <sub>2</sub> -ритм
<b>Fp1Fp2</b>	0,50±0,04***	0,58±0,03***	0,56±0,03***	0,41±0,03***	0,26±0,03***
<b>F3F4</b>	0,53±0,03***	0,62±0,03**	0,60±0,0***	0,43±0,03***	0,27±0,03***
<b>C3C4</b>	0,51±0,03***	0,58±0,02***	0,55±0,03***	0,38±0,03***	0,26±0,02***
<b>P3P4</b>	0,47±0,02***	0,53±0,03***	0,55±0,02***	0,39±0,03***♦	0,28±0,03***
<b>O1O2</b>	0,40±0,03***	0,44±0,03***	0,49±0,02***	0,36±0,02***	0,30±0,03***
<b>F7F8</b>	0,34±0,04***	0,41±0,03***	0,37±0,03***	0,22±0,02***	0,16±0,02***♦
<b>T3T4</b>	0,34±0,02***	0,39±0,03***	0,32±0,02***	0,20±0,03***	0,16±0,02***
<b>T5T6</b>	0,32±0,03***	0,31±0,02***	0,30±0,02***	0,20±0,03***	0,17±0,03***

Примечание. \*\*\* p<0,001 – отличия от группы сравнения. ♦p<0,05 – отличия С-подгруппы от Д-подгруппы.

Таблиця 3. Показатели межполушарной когерентности (МП КОГ) ритмов всех диапазонов биоэлектрической активности мозга пациентов Д-подгруппы (n=6)

МП КОГ	$\delta$ -ритм	$\theta$ -ритм	$\alpha$ -ритм	$\beta_1$ -ритм	$\beta_2$ -ритм
<b>Fp1Fp2</b>	0,55±0,12	0,49±0,11*	0,52±0,12*	0,39±0,10*	0,22±0,06***
<b>F3F4</b>	0,60±0,08	0,54±0,11*	0,52±0,10**	0,39±0,09**	0,22±0,05***
<b>C3C4</b>	0,56±0,08*	0,52±0,10**	0,44±0,07***	0,29±0,07***	0,20±0,04***
<b>P3P4</b>	0,51±0,07**	0,50±0,08*	0,53±0,07*	0,29±0,05***	0,27±0,05***
<b>O1O2</b>	0,38±0,05***	0,38±0,05***	0,49±0,06**	0,28±0,06***	0,30±0,04***
<b>F7F8</b>	0,43±0,06***×	0,33±0,07**	0,32±0,07***	0,23±0,05***	0,12±0,01***
<b>T3T4</b>	0,44±0,02***×	0,31±0,06***	0,28±0,05***	0,15±0,03***	0,12±0,01***
<b>T5T6</b>	0,35±0,04***×	0,29±0,04***×	0,29±0,04***	0,15±0,03***	0,14±0,01***

Примечание. \* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  – отличия от группы сравнения; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – отличия Д-подгруппы от А-подгруппы.

внения и превосходили пациентов двух других подгрупп. В А-подгруппе наиболее значительным по сравнению с лицами из группы сравнения ( $p < 0,01$ ) и другими пациентами с болезнью Вильсона – Коновалова ( $p < 0,05$ ) было снижение внутриволновой когерентности всех ритмов.

Выраженная асимметрия спектральной мощности биоэлектрической активности мозга была обнаружена в С- и Д-подгруппах. При значении BSI в группе сравнения 0,04 у пациентов-носителей САТ этот показатель составил 0,09 ( $p < 0,01$ ), а у пациентов-носителей ДАТ – 0,14 ( $p < 0,05$ ). В С-подгруппе значение индекса BSI соответствовало таковому группы пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова в целом. Для пациентов Д-подгруппы была характерна значительная вариабельность показателя мозговой симметрии, но наиболее распространенным был показатель BSI=0,10. Представители ААТ по индексу BSI достоверно не отличались от лиц группы сравнения.

**Обсуждение.** Описанные ЭЭГ-корреляты свидетельствуют, что пациенты-носители разных АТ имели четкие различия в изменениях корково-подкорковых взаимодействий. Больные А-подгруппы менее всех отличались от лиц группы сравнения по значениям мощности и представленности ритмов медленноволнового (0,5–7,0 Гц) и высокочастотного (14–40 Гц) диапазонов биоэлектрической активности мозга. Для картины ЭЭГ больных Д-подгруппы наиболее характерным было диффузное многократное усиление мощности и индекса высокочастотных ритмов, свидетельствующее о повышении активности ретикулярной формации на фоне снижения активности дизэнцефальных структур. У пациентов С-подгруппы наибольшее среди всех больных усиление мощности и пароксизмаль-

ных проявлений медленноволновой активности сочеталось с увеличением мощности высокочастотных ритмов, но численно меньшим, чем в Д-подгруппе. Подобная структура ЭЭГ пациентов С-подгруппы обусловлена дисфункцией глубоких стволовых структур мозга.

Несмотря на более выраженное снижение числа внутри- и межполушарных взаимодействий в низко- и высокочастотных диапазонах, выявленное у пациентов-носителей ААТ значение индекса мозговой симметрии в данной подгруппе было ниже, чем в двух других подгруппах, и практически не отличалось от такового у лиц группы сравнения.

#### Выводы

При болезни Вильсона–Коновалова у всех пациентов, независимо от антропологического типа, отмечается снижение активности таламокортикальной системы (низкие значения амплитуды, мощности и индекса  $\alpha$ -ритма). Однако увеличение вклада стволовых структур в тонические влияния на неокортекс (усиление мощности медленноволновой активности и пароксизмов) было наиболее характерным для пациентов-носителей средиземноморского антропологического типа, а для больных-носителей динарского антропологического типа – усиление активирующих ретикулярных влияний (усиление мощности и представленности высокочастотной активности). У пациентов, отнесенных к средиземноморскому и динарскому антропологическим типам, были выражены признаки межполушарной дезинтеграции (большие значения индекса мозговой симметрии), у больных-носителей атланта-балтийского антропологического типа усредненный показатель симметричности спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ соответствовал норме.

## Литература

1. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses / A.B. Shah, I. Chernov, H.T. Zhang et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 317–328.
2. *Horslen S.* Genotype-phenotype correlation in Wilson disease / S. Horslen, S.H. Hahn // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44. – P. 387–388.
3. Homozygous mutations in the conserved ATP hinge region of the Wilson disease gene: association with liver disease / K. Barada K, M. El-Atrache, I.I. El-Hajj et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44. – P. 432–439.
4. Genetic variability in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) affects clinical expression of Wilson's disease / G. Gromadzka, M. Rudnicka, G. Chabik et al. // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 913–919.
5. *Kutikov O.Ye.* The role of a physical anthropological factor in epidemiology of Wilson's disease / O.Ye. Kutikov, I.K. Voloshyn-Gaponov // *Український вісник психоневрології.* – 2014. – Т. 22, Вип. 4 (81). – С. 33–37.
6. *Волошин-Гапонов И.К.* Особенности биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова / И.К. Волошин-Гапонов // *Український вісник психоневрології.* – 2013. – Т. 21, Вип. 3 (76). – С. 13–17.
7. *Кутиков А.Е.* Функциональная активность головного мозга при невротических расстройствах у пациентов с различными антропоморфологическими характеристиками / А.Е. Кутиков, И.Н. Никишкова // *Експериментальна і клінічна медицина.* – 2015. – № 2 (67). – С. 95–100.
8. *Handbook of ICU EEG monitoring / Ed.: Suzette M. LaRoche.* – N.Y.: Demos Medical, 2013. – 338 p.
9. Continuous EEG monitoring during thrombolysis in acute hemispheric stroke patients using the brain symmetry index / C. C. de Vos, S. M. van Maarseveen, P. J. Brouwers, M. J. van Putten // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 25, No. 2. – P. 77–82.

***І.М. Нікішкова, О.Є. Кутиков, І.К. Волошин-Гапонов***  
**ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ХВОРОБІ**  
**ВІЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ АНТРОПОМОРФОЛОГІЧНИМИ**  
**ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

Досліджено особливості функціональної активності головного мозку при хворобі Вільсона – Коновалова у пацієнтів-носіїв різних антропологічних типів (АТ). Показано, що при хворобі Вільсона – Коновалова у всіх пацієнтів, незалежно від АТ, відмічається зниження активності таламокіркової системи. Однак при цьому пацієнти-носії атлантико-балтійського АТ (ААТ) менш за усіх відрізнялися від здорових осіб за значеннями потужності і представленості ритмів повільно-хвильового (0,5–7,0 Гц) і високочастотного (14–40 Гц) діапазонів біоелектричної активності мозку. Для пацієнтів-носіїв середземноморського АТ (САТ) найбільш характерним було збільшення внеску стовбурових структур у тонічні впливи на кірку (посилення потужності і пароксизмальних проявів повільно-хвильової активності), а для пацієнтів-носіїв динарського АТ (ДАТ) – посилення активуючих ретикулярних впливів (посилення потужності та індексу високочастотної активності). У пацієнтів, віднесених до САТ і ДАТ, були виявлені виражені ознаки міжпівкульної дезінтеграції (великі значення індексу мозкової симетрії), у пацієнтів-носіїв ААТ усереднений показник симетричності спектральної потужності усіх частотних діапазонів ЕЕГ відповідав нормі.

**Ключові слова:** функціональна активність головного мозку, антропологічний тип, хвороба Вільсона–Коновалова.

***І.М. Nikishkova, O.Ye. Kutikov, I.K. Voloshyn-Gaponov***  
**PECULIARITIES OF BRAIN FUNCTIONAL ACTIVITY IN WILSON'S DISEASE IN PATIENTS WITH**  
**DIFFERENT ANTHROPOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS**

The article is devoted to investigations of peculiarities of brain functional activity in Wilson's disease in patients belonging to different physical anthropological types (PAT). It was demonstrated that in Wilson's disease in all patients, independently from PAT, decreased activity of thalamocortical system was registered. However, along with this, patients belonging to Atlantic-Baltic PAT differed from healthy persons on powers and indices of slow-wave (0.5–7.0 Hz) and high-frequency (14–40 Hz) rhythms of brain bioelectrical

activity minimally as compared with other patients. Patients who belonged to Mediterranean PAT were characterized predominantly by an increasing of contribution of brainstem structures to tonic influence on the cortex (an enhanced power and paroxysmal manifestations of slow-wave activity), but patients belonging to Dinaric PAT were characterized by an enhancing of an activating reticular influence (enhanced powers and indices of high-frequency activity). In patients belonging to Mediterranean and Dinaric PATs prominent sings of interhemispheric disintegration (a high brain symmetry index) were founded, whereas in patients who belonged to Atlantic-Baltic PAT an average index of spectral power symmetry corresponded to normal values.

**Key words:** *brain functional activity, physical anthropological type, Wilson's disease.*

*Поступила 24.12.15*

## АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК [618.13/15-007.4+616.62-008.222/.223]-078:57.083.3

*Алайя Ламиа**Харьковский национальный медицинский университет***ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНИТАЛЬНОГО ПРОЛАПСА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАЗУ**

Проведено изучение иммунологических аспектов генитального пролапса у 20 женщин в перименопаузе. Обнаруженное у больных с пролапсом гениталий снижение содержания в периферической крови Т-общих лимфоцитов, Т-хелперов, ИНФ- $\gamma$ , дефицит в цервикальной слизи секреторного IgA и лизоцима, низкая аффинность продуцируемых антител, сниженная биоцидность лейкоцитов крови создают благоприятный фон для персистенции вирусной и бактериальной инфекции и дисбиоза слизистых покровов.

**Ключевые слова:** пролапс гениталий, иммунологические исследования, перименопауза.

В структуре гинекологических заболеваний частота встречаемости пролапса гениталий составляет 1,7–28,0 %, именно по поводу данной патологии выполняют до 15 % гинекологических операций [1].

Проблема опущения и выпадения внутренних половых органов представляет не только медицинскую, но и социальную проблему. Заболевание начинается в репродуктивном возрасте и носит прогрессирующий характер. Пролапсу гениталий сопутствует широкий спектр нарушений. У 85,5 % больных с опущением и выпадением внутренних половых органов развиваются функциональные расстройства смежных органов: недержание мочи – у 70,1 % пациенток, нарушения дефекации – у 36,5 %, диспареуния – у 53,3 % [2].

До настоящего времени нет единого мнения относительно этиологии и патогенеза пролапса гениталий. Учитывая отсутствие единой точки зрения на причины возникновения, это заболевание в настоящее время считают полиэтиологичным. По мнению В.Е. Балан, пролапс гениталий является во многом эстрогензависимым заболеванием. Гипоэстрогения в менопаузе приводит к атрофическим изменениям мочевого тракта и снижению эластичности ткани [3].

Поскольку иммунная система находится под влиянием нейроэндокринных воздей-

ствий, интерес представляет изучение особенностей иммунореактивности и характера иммунных расстройств у женщин с пролапсом гениталий в перименопаузе, что и стало целью настоящего исследования.

**Материал и методы.** Проведено комплексное обследование 20 женщин с пролапсом гениталий в возрасте от 46 до 76 лет. Средний возраст больных – (53,2 $\pm$ 3,1) года. Больные были разделены на две клинические группы: в 1-ю группу вошло 12 (60,0 %) женщин перименопаузального возраста с опущением стенок влагалища, во 2-ю (контрольную) – 8 (40,0 %) пациенток в перименопаузе без признаков опущения стенок влагалища. Критерием включения больных в исследование было наличие I степени пролапса гениталий. При обследовании применялись клинические, бактериологические и иммунологические методы исследования. Всем больным после бактериоскопического и бактериологического исследований проводилась saniрующая терапия – уросептики, антибактериальные препараты и др. Рекомендовалась специальная лечебная гимнастика, направленная на укрепление мышц промежности и тазового дна.

Спектр иммунологических исследований включал определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови, активности фагоцитарных клеток, содержания в крови основных про- и противовоспа-

© Алайя Ламиа, 2016

лительных цитокинов, концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов и IgE, ЦИК, аффинности вырабатываемых антител, концентрации в цервикальной слизи s'IgA и лизоцима. Кровь для исследования брали из локтевой вены. Лимфоциты из крови выделяли на градиенте плотности фиколла-верографина 1,077. Фенотипирование лимфоцитов крови проводили с помощью проточной лазерной цитометрии на приборе FACS Calibur фирмы Becton Dickinson (США). Субпопуляции Th<sub>1</sub>- и Th<sub>2</sub>-клеток определяли по содержанию в цитоплазме лимфоцитов ИЛ-4 и ИНФ-γ методом проточной лазерной цитометрии с использованием соответствующих антител [4].

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови оценивали по Е. У. Пастер с соавт. [5]. В приготовленных препаратах крови подсчитывали 200 клеток, из них высчитывали процент фагоцитирующих клеток (ФЧ) и число бактерий, поглощенных одной клеткой (ФИ). Концентрацию в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А, М, G и цервикальной слизи s'IgA определяли спектрофотометрическим методом по В. В. Чиркину с соавт. [6]. Содержание лизоцима в вагинальном отделяемом определяли турбидиметрическим методом по Е. Ф. Чернушенко [7].

Аффинность противомикробных антител (IgG) оценивали по методике R. Luxton, E. Tompson [8]. Данные выражали в условных единицах.

Уровень содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и культуре лейкоцитов определяли методом ИФА. Использовали коммерческие тест-сис-

темы производства «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия), «Diacclone» (Франция). Полученные цифровые данные статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование показало, что развитие данного заболевания у женщин сопровождается иммунными нарушениями, сопряженными со снижением активности противомикробного иммунитета.

В периферической крови у всех обследованных пациенток достоверно снижено содержание Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>-клеток) и Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>-клеток), понижена концентрация в секрете цервикального канала лизоцима и димерного IgA, снижены аффинность продуцируемых антимикробных антител и фагоцитарная активность лейкоцитов крови (табл. 1).

Следует заметить, что между другими изученными показателями клеточного и гуморального иммунитета у больных с генитальным пролапсом достоверных различий не выявлено (p>0,05).

У пациенток 1-й клинической группы не было достоверных отличий в содержании CD8<sup>+</sup>-клеток, НК-клеток (CD16<sup>+</sup>-клеток) и концентрации иммуноглобулинов IgM (2,2±0,21 г/л) и IgG (13,7±1,15 г/л) от таковых у женщин контрольной группы. Вместе с тем у женщин в перименопаузе с пролапсом гениталий отмечалось повышение содержания в крови В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>-клеток), В1-клеток (CD20<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>-клеток), и в сыворотке IgA (2,1±0,14) г/л.

У пациенток 1-й клинической группы отмечалось повышенное содержание в периферической крови CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток, экс-

Таблица 1. Показатели иммунитета у больных с пролапсом гениталий (M±σ)

Показатели	1-я клиническая группа (n=12)	2-я (контрольная) группа (n=8)
Лимфоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	1,8±0,16	1,8±0,15
CD3 <sup>+</sup> -клетки, %	1,8±0,16	64,2±2,39
CD4 <sup>+</sup> -клетки, %	26,8±1,30*	39,1±1,91
s'IgA, г/л	0,07±0,01*	0,14±0,02
Аффинность IgG, усл. ед.	646,2±69,1*	>1000
ИНФ-γ в крови, пг/мл	4,3±0,5*	9,7±1,0
ФЧ, %	41,2±4,6*	67,2±2,3
ФИ	3,9±0,28*	6,4±0,31
Биоцидность фагоцитов, число выживших микробов после фагоцитоза, %	12,3±1,2*	4,1±0,4
ЦИК, г/л	2,12±0,14*	1,41±0,12
Лизоцим, мкг/мл	17,1±1,9	27,9±1,2

Примечание. \*p<0,05.



прессирующих активационные молекулы CD25 и CD69. В популяции CD4<sup>+</sup>-клеток происходило относительное повышение содержания Th<sub>2</sub>-клеток, а соотношение Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> уменьшалось до 0,30±0,02 (в норме 0,32±0,02). В популяции CD8<sup>+</sup>-клеток наблюдалось перераспределение клеток в сторону увеличения относительного содержания клеток с маркером CD8<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>, обладающих выраженными цитотоксическими свойствами, и снижение содержания CD8<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>-клеток, обладающих супрессорными свойствами.

В популяции НКТ-клеток содержание CD56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-клеток (4,1±0,17) % и CD56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-клеток (4,40±0,22) % оставалось достоверно выше, чем в контрольной группе: (3,20±0,11) и (3,60±0,14) % соответственно.

Изучение цитокинового статуса показало, что в сыворотке крови этих пациенток повышено содержание основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α (табл. 2). Содержание противовоспалитель-

Исследованиями *in vitro* установлено, что лейкоциты пациенток 1-й клинической группы обладают значительно меньшей способностью к вирус-индуцированной продукции как ИНФ-γ, так и ИНФ-α, чем лейкоциты женщин контрольной группы (p<0,05).

Обнаруженное у женщин с пролапсом гениталий снижение содержания в периферической крови Т-общих лимфоцитов, Т-хелперов, ИНФ-α, дефицит в цервикальной слизи секреторного IgA и лизоцима, низкая аффинность продуцируемых антител, сниженная биоцидность лейкоцитов крови, по-видимому, и создают благоприятный фон для персистенции вирусной и бактериальной инфекции и дисбиоза слизистых покровов. В этих условиях развитие пролапса гениталий с урогенитальными расстройствами в перименопаузе представляется вполне закономерным.

Дальнейшее изучение иммунологических аспектов возникновения и развития пролапса гениталий может изменить подходы к ле-

Таблица 2. Содержание основных про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с пролапсом гениталий (M±σ)

Цитокины, пг/мл	1-я клиническая группа (n = 12)	2-я (контрольная) группа (n = 8)
ИЛ-1β	197,2±19,1*	31,7±2,8
ИЛ-6	107,1±11,1*	15,3±2,9
ФНО-α	165,2±17,1*	31,3±3,4
ИНФ-γ	4,2±0,5*	8,9±1,2
ИЛ-4	17,3±3,2*	25,1±2,3
ИЛ-10	7,9±1,3*	12,2±1,4

Примечание. \*p<0,05.

ных цитокинов ИНФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-10 было значительно снижено (p<0,05).

чению и профилактике рецидивов пролапса гениталий.

### Литература

1. Макаров О.В. Оперативное лечение больных с опущением и выпадением матки и влагалища / О.В. Макаров // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 59–60.
2. Бахаев В.В. Рабочая классификация пролапса гениталий у женщин / В.В. Бахаев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 5. – С. 18–20.
3. Балан В.Е. Принципы заместительной гормональной терапии урогенитальных расстройств / В.Е. Балан // Consilium Medicum 2003. – Т. 5, № 7. – С. 413–417.
4. Хапухова Л.М. Определение ТН<sub>1</sub>- и ТН<sub>2</sub>-клеток в периферической крови больных с красным плоским лишаем и влияние на них иммуномодулятора ликопида / Л.М. Хапухова, О.Ф. Рабинович, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1999. – № 6. – С. 3–6.
5. Иммунология : практикум / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.В. Вихоть. – К. : Вища шк., 1989. – 304 с.
6. Спектрофотометрический метод определений концентрации сывороточных иммуноглобулинов трех классов / В.В. Чиркин, Ю.Ю. Веников, Г.Н. Кожевников и др. // Иммунология. – 1990. – № 3. – С. 75–77.

7. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения : методические рекомендации / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова, С.И. Гончарова и др.; под ред. Е.Ф. Чернушенко. – К., 1988. – 23 с.

8. *Luxton R.W.* Affinity distributions of antigen-specific IgG in patients with multiple sclerosis and in patients with viral encephalitis / R.W. Luxton, E.J. Tompson // *J. Immunol. Methods.* – 1990. – Vol. 131, № 2. – P. 277–282.

#### *Алайя Ламіа*

#### **ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГЕНІТАЛЬНОГО ПРОЛАПСУ У ЖІНОК В ПЕРИМЕНОПАУЗІ**

Проведено вивчення імунологічних аспектів генітального пролапсу у 20 жінок в перименопаузі. Виявлене у хворих з пролапсом геніталій зниження вмісту в периферичній крові Т-загальних лімфоцитів, Т-хелперів, ІНФ- $\gamma$ , дефіцит у цервікальному слизу секреторного ІgА і лізоциму, низька афінність антитіл, що продукуються, знижена біоцидність лейкоцитів крові створюють сприятливий фон для персистенції вірусної і бактеріальної інфекції та дисбіозу слизових оболонок.

**Ключові слова:** пролапс геніталій, імунологічні дослідження, перименопауза.

#### *Alaya Lamia*

#### **IMMUNOLOGICAL OF GENITAL PROLAPSE AT WOMEN IN PERIMENOPAUSE**

The study of the immunological aspects of genital prolapse in 20 women in perimenopause. Discovered in patients with genital prolapse reduction of peripheral blood T-lymphocytes common, T-helper cells, INF- $\gamma$ , deficit in the cervical mucus secretory IgA and lysozyme, low affinity antibodies produced, reduced white blood cell count biocidal create a favorable background for the persistence of viral and bacterial infections dysbiosis and mucous membranes.

**Key words:** genital prolapse, immunological studies, perimenopause.

*Поступила 15.12.16*

УДК 618.3-073.432.19-06:616.152.112-053.1/3

*И.Н. Сафонова*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

## **ОСОБЕННОСТИ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ЭХОГРАФИЧЕСКИХ МОНИТОРИНГОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИ ДОРОДОВОМ ДИСТРЕССЕ ПЛОДА**

Проведено проспективное когортное обсервационное исследование 362 плодов, имевших на антенатальном этапе эхографические и доплеровские признаки плацентарных нарушений. Исследования до рождения включали фетометрию и расчет массы плода, доплерометрию артерий пуповины (АП), фетальной средней мозговой артерии (СМА) и венозного протока. Забор пуповинной крови с определением рН проводился непосредственно после рождения. Высокую степень ассоциации с ацидемией при рождении имели постоянный нулевой диастолический кровоток АП, фетометрия ниже 10-го перцентиля до 34 недель в сочетании с агидрамнионом, повышение резистентности венозного протока, постоянный реверсный диастолический кровоток АП. Слабые связи с перинатальной ацидемией имели высокорезистентный кровоток СМА и низкорезистентный кровоток СМА. Интермиттирующий нулевой диастолический кровоток АП имел неопределенное прогностическое значение в детекции перинатальной ацидемии. Наиболее выраженную связь с перинатальной ацидемией и мертворождением имела фетальная кардиомегалия с дилатацией правых отделов сердца. Результаты исследования могут применяться для пренатального консультирования и прогнозирования исхода беременности высокого перинатального риска.

**Ключевые слова:** беременность, ультразвуковое исследование, доплер, дородовый дистресс плода, перинатальный ацидоз.

Дистресс плода – комплекс изменений в организме плода при недостаточной оксигенации, проявляющихся в прогрессирующих метаболических нарушениях от гипоксемии до ацидоза, влияющих на функции жизненно важных органов, вплоть до кратковременного или длительного повреждения тканей плода и его смерти [1].

Причины гипоксигенации (гипоксии или гипоксемии плода) могут быть различными и представлены пятью группами факторов: материнскими – поздний репродуктивный возраст матери, дыхательная недостаточность, гипертензия, диабет, шок, астма, бронхоспазм, гемолиз и др.; плацентарными – отслойка, предлежание, инфаркт плаценты и др.; маточными – разрыв, гиперстимуляция, затяжные роды, перенашивание; фетальными – аритмия, анемия, водянка, миокардит и др.; пуповинными – узел, компрессия, выпадение, разрыв сосудов и др. [2, 3]. Дородовой дистресс плода имеет выраженную этиопатогенетическую связь с синдромом задержки роста плода [1, 4].

Дистресс на фоне гипоксемии и гипоксии приводит к критическому накоплению в крови плода лактата и углекислоты и к изменению кислотно-щелочного состояния крови. Перинатальная ацидемия может вызывать деструктивные поражения головного мозга плода, что связано с высокой чувствительностью сосудов зародышевого слоя к гипоксии и ацидозу [5–7], а также другие, экстрацеребральные, поражения плода.

Согласно клиническим протоколам и руководствам диагноз дистресса плода основывается на патологических отклонениях кардиотокограммы и/или признаках ацидемии (изменение кислотно-щелочного состояния пуповинной крови при снижении ее рН < 7,25 [8, 9]. Верификация гипоксемических состояний плода в клинике требует проведения инвазивных исследований, таких как забор пуповинной крови или крови, полученной из подлежащей части плода, с определением ее кислотно-щелочного состояния. Однако широкое применение инвазивных диагности-

© И.Н. Сафонова, 2016

ческих мероприятий на рутинной основе на родовом этапе практически невозможно.

Среди неинвазивных тестов, определяющих страдание плода, наиболее широко применяются доплерография сосудов фетоплацентарной системы, кардиотокографический тест и оценка биофизического профиля плода [10]. Диагностические возможности этих методик широко изучены за десятилетия их применения, и отношение к ним противоречиво. В целом, диагностика истинных гипоксемических состояний плода при использовании всех рутинных неинвазивных способов является трудной задачей и связана с высокой частотой гипердиагностики, ведущей к неоправданному изменению акушерской и перинатальной тактики [8].

При проведении ультразвуковых (УЗ) мониторингов беременности высокого риска для прогнозирования перинатального результата имеет значение определение типа нарушения плодово-плацентарной гемодинамики. Различают несколько вариантов аномальных доплерограмм артерии пуповины (АП): *высокорезистентный кровоток* (ВРК, характеризуется возрастанием индексов сосудистого сопротивления выше 95-го перцентиля референсных значений для соответствующего срока гестации); *постоянный нулевой диастолический кровоток* (ПНДК) и *постоянный реверсный диастолический кровоток* (ПРДК) (характеризуются потерей диастолического компонента кровотока и появлением обратной диастолической волны); *непостоянный (интермиттирующий) нулевой диастолический кровоток* (ИНДК), при котором регистрируются циклы с нормальным (положительным) диастолическим компонентом, чередующиеся с аномальными (нулевыми или реверсными) значениями диастолической скорости [11]. Некоторые исследователи отмечают важную роль в диагностике дистресса плода одновременной оценки пуповинного и фетального мозгового кровотока с определением цереброплацентарного отношения – отношения пульсационного индекса средней мозговой артерии плода к таковому в АП [12].

Сегодня среди приоритетных направлений перинатологии эксперты рассматривают создание национальных программ и протоколов наблюдения за состоянием плода при беременности высокого риска, в том числе при риске фетального неблагополучия и антенатальной гибели [13, 14].

Цель работы – определение возможностей антенатальных эхографических мониторингов в диагностике перинатальной ацидемии плода и прогнозировании степени перинатального риска.

**Материал и методы.** Проведено проспективное когортное обсервационное исследование 362 плодов, имевших на антенатальном этапе эхографические и доплеровские признаки плацентарных нарушений. Исследования до рождения включали фетометрию и расчет массы плода по Hadlock, оценку степени кальциноза плаценты по Granun, индекса амниотической жидкости (amniotic fluid index, AFI) по Mooge. Проводилась доплерометрия артерии пуповины, средней мозговой артерии, маточных артерий и венозного протока плода с анализом их гемодинамических спектров. Забор пуповинной крови с определением ее кислотно-щелочного состояния проводили непосредственно после рождения. Постнатальные результаты классифицировали следующим образом: неблагоприятный общий постнатальный результат – перинатальная или младенческая смерть; неблагоприятный клинический постнатальный результат – тяжелая неонатальная заболеваемость, неонатальные оперативные вмешательства, персистирующая неврологическая и кардиореспираторная заболеваемость. УЗИ и архивирование ультразвуковых имиджей выполняли на аппаратах Voluson 730 pro (GE, США) и Philips HD 11 (Германия). Исследования проводили в отделении УЗД КУЗО «Областная больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», в структуре которого до 2012 г. функционировали отделения патологии беременных и родильное, а с 2012 г. – Региональный перинатальный центр. В исследование включали только одноплодные беременности. Операционные характеристики эхографических критериев рассчитывали методом логистической регрессии при помощи четырехпольных таблиц и соответствующих формул с определением коэффициентов отношения шансов (OR) и отношения рисков (RR) при доверительном интервале (confidence interval, CI) 95 %.

**Результаты и их обсуждение.** Из 362 плодов, имевших на антенатальном этапе ультразвуковые и доплеровские признаки плацентарных нарушений, неблагоприятный постнатальный результат в виде антенаталь-

ной либо интранатальной гибели наблюдался в 45 (12,4 %) случаях, и у 51 (14 %) новорожденного ребенка имело место снижение рН пуповинной крови <7,25. Совокупная частота неблагоприятных общего и клинического постнатальных результатов составила 95/362, или 26,5 %. Данные о частоте и операционных характеристиках антенатальных эхографических критериев в диагностике ацидемии, имевшей место после рождения, представлены в табл. 1.

Отношения рисков развития ацидемии после рождения при различных антенатальных эхографических и доплеровских особен-

ностях показаны на рис. 1. Обращает внимание высокая степень ассоциации с ацидемией при рождении таких признаков, как ПНДК АП (RR 6,0; 4,82–8,36 при CI 95 %), фетометрия ниже 10-го перцентиля до 34 недель в сочетании с агидрамионом (RR 3,33; 1,81–5,52 при CI 95 %), изменения резистентности венозного протока плода (RR 4,0; 3,17–5,43 при CI 95 %), а также ПРДК АП (RR 2,67; 1,32–5,21 при CI 95 %).

Наименьшее прогностическое значение для антенатальной детекции ацидемии плода при рождении имели такие признаки, как маловодие при AFI 4–6 см (RR 1,15; 0,08–

Таблица 1. Операционные характеристики эхографических и доплеровских критериев в диагностике перинатальной ацидемии (362 плода, 51 новорожденный с ацидемией)

Эхографические и доплеровские изменения	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	Se, %	Sp, %	Ac, %	OR	RR (при CI 95%)
Фетометрия ниже 10-го перцентиля до 34 недель в сочетании с агидрамионом	141	30	68	67	65	4,02	3,33 (1,81–5,52)
Фетометрия ниже 10-го перцентиля после 34 недель	63	4	22	78	74	1,00	1,0 (0,07–1,06)
Маловодие, AFI 4–6 см	46	2	4	86	75	0,25	0,28 (0,09–0,39)
Маловодие, AFI менее 4 см	26	4	8	86	81	1,20	1,15 (0,08–1,22)
Фетометрия ниже 10-го перцентиля до 34 недель при сохранении околоплодной жидкости	19	6	12	95	84	3,28	2,21 (1,1–2,7)
ВРК АП	134	11	21	60	55	0,003	0,47 (0,21–0,88)
ИНДК АП	107	18	35	71	66	1,42	1,33 (0,04–1,96)
ПНДК АП	91	33	64	81	79	8,00	6,0 (4,82–8,36)
ПРДК АП	28	9	17	93	83	3,35	2,67 (1,92–3,51)
ВРК и ПРК венозного протока	42	17	33	91	83	3,45	4,0 (3,17–5,43)
ВРК маточной артерии	122	29	56	82	79	3,00	2,6 (1,88–3,31)
Низкорезистентный кровоток средней мозговой артерии	27	5	9	92	80	1,25	1,28 (1,02–2,74)
Высокорезистентный кровоток средней мозговой артерии	23	6	11	94	82	2,33	2,0 (1,05–3,26)
Цереброплацентарное отношение <1	48	15	29	89	80	3,46	2,81 (1,14–3,42)
Гиперплазия плаценты	60	14	26	85	76	1,10	0,91 (0,07–1,14)
Ранний кальциноз плаценты	33	13	25	93	83	5	3,5 (2,06–3,92)

Примечание. n<sub>1</sub> – частота признака в общем числе наблюдений; n<sub>2</sub> – частота признака среди плодов с ацидемией; Se – чувствительность; Sp – специфичность; Ac – точность.

Здесь и в табл. 2 и 3.

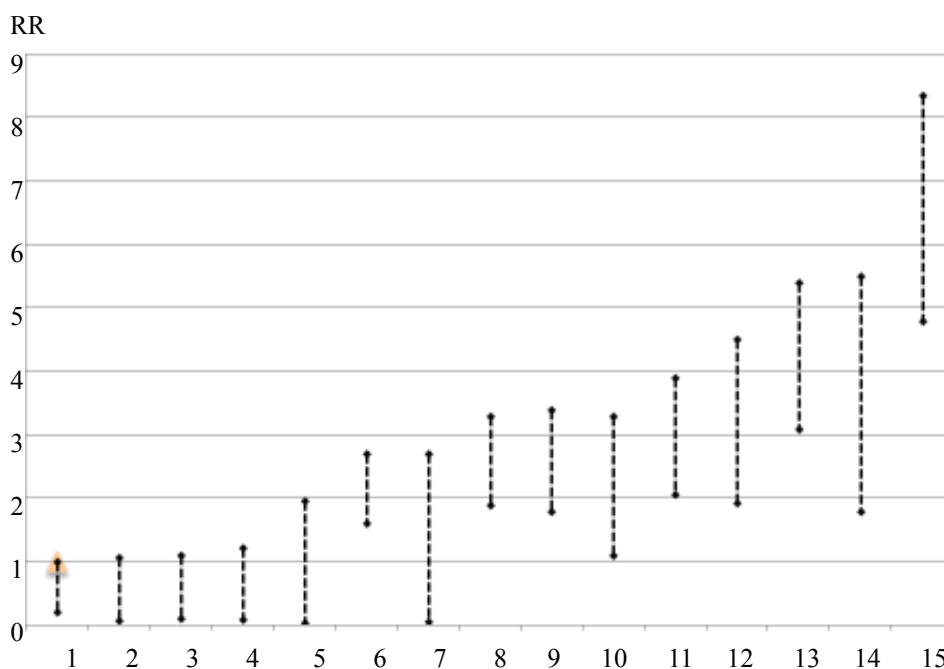


Рис. 1. Отношения рисков развития ацидемии при рождении (RR при CI 95 %) при различных антенатальных эхографических и доплеровских изменениях (362 плода, 51 новорожденный с ацидемией):

1 – ВРК АП; 2 – фетометрия ниже 10-го перцентиля после 34 недель; 3 – гиперплазия плаценты; 4 – маловодие при АFI менее 4 см; 5 – ИНДК АП; 6 – фетометрия ниже 10-го перцентиля до 34 недель; 7 – низкорезистентный кровоток средней мозговой артерии; 8 – ВРК маточной артерии; 9 – цереброплацентарное отношение < 1; 10 – высокорезистентный кровоток средней мозговой артерии; 11 – ранний кальциноз плаценты; 12 – ПРДК АП; 13 – ВРК и ПРК ВП; 14 – фетометрия ниже 10-го перцентиля до 34 недель в сочетании с агирамионом; 15 – ПНДК АП

1,22 при CI 95 %), ВРК АП (RR 0,47; 0,21–0,88 при CI 95 %), фетометрия ниже 10-го перцентиля после 34 недель (RR 1,0; 0,07–1,06 при CI 95 %). В нашем исследовании нарушение пуповинного кровотока по типу ПНДК АП имело большее значение для предсказания ацидемии при рождении, чем ПРДК АП, что объясняется высокой частотой антенатальных и интранатальных потерь при ПРДК АП, тогда как плоды с ПНДК АП чаще выживали, но имели низкие показатели кислотно-щелочного состояния пуповинной крови.

Слабые связи с перинатальной ацидемией в исследованной когорте имели такие показатели, как ВРК средней мозговой артерии (с RR 2,0; 1,05–3,86 при CI 95 %) и низкорезистентный кровоток средней мозговой артерии (RR 1,28; 1,02–2,74 при CI 95 %). Этим подтверждается точка зрения об ограниченных возможностях изолированных доплерографических изменений средней мозговой артерии в детекции дородового дистресса плода. ИНДК АП имел неопределенное прогностическое значение (RR 1,33; 0,04–1,96 при CI 95 %).

При анализе данных антенатальных эхографических мониторингов у плодов с ацидемией при рождении, а также с мертворождением в катамнезе было выявлено возрастание значимости таких критериев, как ПРДК АП (OR 415; 284–630 при CI 95 %), ВРК и ПРК ВП (OR 54,5; 30,89–69,12 при CI 95 %, RR 9,4; 4,64–11,03 при CI 95 %), табл. 2 и рис. 2.

При нарушении пуповинного кровотока по типу ИНДК АП у беременных с артериальной гипертензией (АГ) риск перинатальной ацидемии либо мертворождения возрастал вдвое по сравнению с нормотензивными беременными (RR 2,7; 1,84–3,36 при CI 95 % по сравнению с 1,33; 0,04–1,96 при CI 95 %).

У 50 (52 %) из 96 плодов, имевших перинатальный катамнез в виде перинатальной ацидемии либо мертворождения, до рождения обнаруживался ряд структурных эхографических особенностей. У 16 плодов обнаруживались церебральные дистресс-ассоциированные аномалии: нечеткость и сниженная контрастность структур головного мозга вследствие мозгового отека, признаки кортикальной дисплазии с измененной формой

Таблица 2. Операционные характеристики различных эхографических и доплеровских критериев у плодов, имевших в катамнезе ацидемию при рождении либо умерших антенатально или интранатально (362 плода, 96 новорожденных с ацидемией либо мертворожденных)

Эхографические и доплеровские изменения	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	Se, %	Sp, %	Ac, %	OR (при CI 95 %)	RR (при CI 95 %)
ВРК и ПРК ВП	42	36	37	97	81	54,5 (30,89–69,12)	9,4 (7,64–11,03)
ПРДК АП	28	25	26	98	79	415 (284–630)	4,23 (3,53–6,12)
ИНДК АП	107	32	33	71	61	1,27 (0,05–1,86)	1,16 (1,07–1,76)
ИНДК АП в сочетании с АГ беременной	64	35	36	89	75	4,8	2,7 (1,84–3,36)
ЦПО<1	39	32	35	96	83	44,2 (30,89–69,12)	7,4 (5,94–9,53)

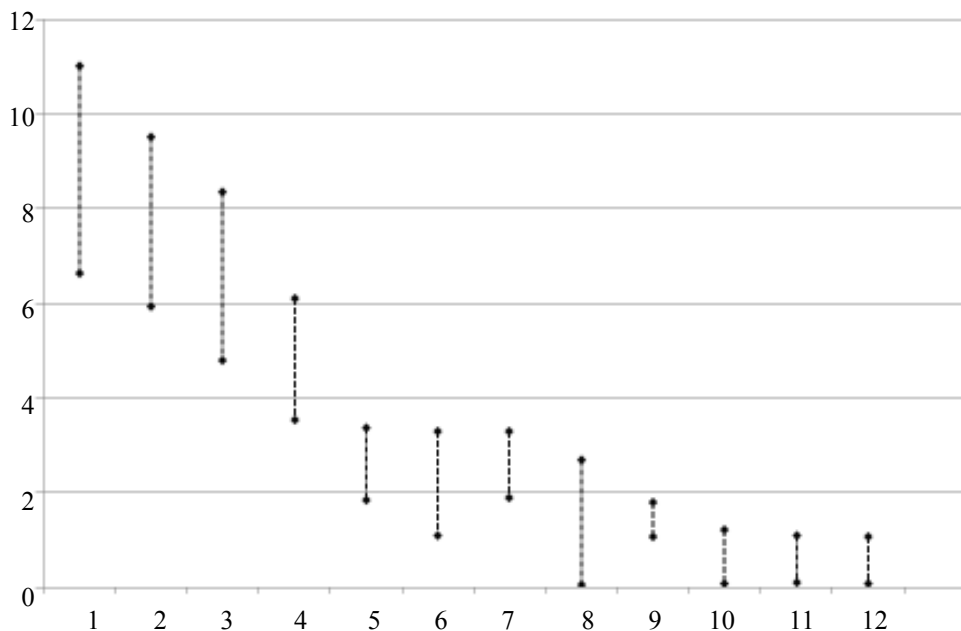


Рис. 2. Отношения рисков ацидемии при рождении или мертворождении (RR при CI 95%) при различных антенатальных эхографических и доплеровских изменениях (362 плода, 96 новорожденных с ацидемией либо мертворожденных):  
 1 – ВРК и ПРК ВП; 2 – цереброплацентарное отношение < 1 до 34 недель;  
 3 – ПНДК АП; 4 – ПРДК АП; 5 – ИНДК АП в сочетании с артериальной гипертензией беременной; 6 – ВРК средней мозговой артерии; 7 – ВРК маточной артерии;  
 8 – низкорезистентный кровоток средней мозговой артерии; 9 – ИНДК АП; 10 – маловодие при AFI менее 4 см; 11 – гиперплазия плаценты; 12 – фетометрия ниже 10-го перцентиля после 34 недель

латеральной борозды, кистозная перивентрикулярная лейкомаляция, уплощенная форма теменных костей вследствие кортикального некроза. Данные о частоте и операционных характеристиках фетальных дородовых эхографических изменений содержатся в табл. 3.

Наиболее выраженные связи с ацидемией при рождении и мертворождении имела фетальная кардиомегалия с дилатацией правых

отделов сердца (OR 57,2; 39,29–66,42 при CI 95 %). Развитие этого признака патогенетически связано с декомпенсированной сердечной недостаточностью плода

На рис. 3 представлены эхограммы, изображающие дистресс-ассоциированные эхографические фетальные особенности. На рис. 3, а и б видны отек мозга и нечеткие мозговые структуры на фоне декомпенсированной пла-

Таблиця 3. Операційні характеристики різних антенатальних ехографічних змін у плодах, імовірно в анамнезі ацидемії при народженні або умерлих антенатально або інтранатально (362 плода, 96 новонароджених з ацидемією або мертворожених)

Ехографічні фетальні особливості	n <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	Se, %	Sp, %	Ac, %	OR (при CI 95%)	RR (при CI 95%)
Нечіткість і знижена контрастність структур головного мозку плода	11	11	11	100	76	36,6 –	3,8 –
Кортикальна дисплазія (аномальна гідратація)	6	5	5	99	74	20,0 –	3,32 –
Кистозна перивентрикулярна лейкомаляція	5	5	5	99	74	20,0 –	3,32 –
Кардіомегалія з дилатацією правих відділів	41	38	39	98	83	57,2 (39,29–66,42)	5,1 (3,19–7,47)
Дилатація кишечника	6	5	5	99	74	20,0 –	3,32 –

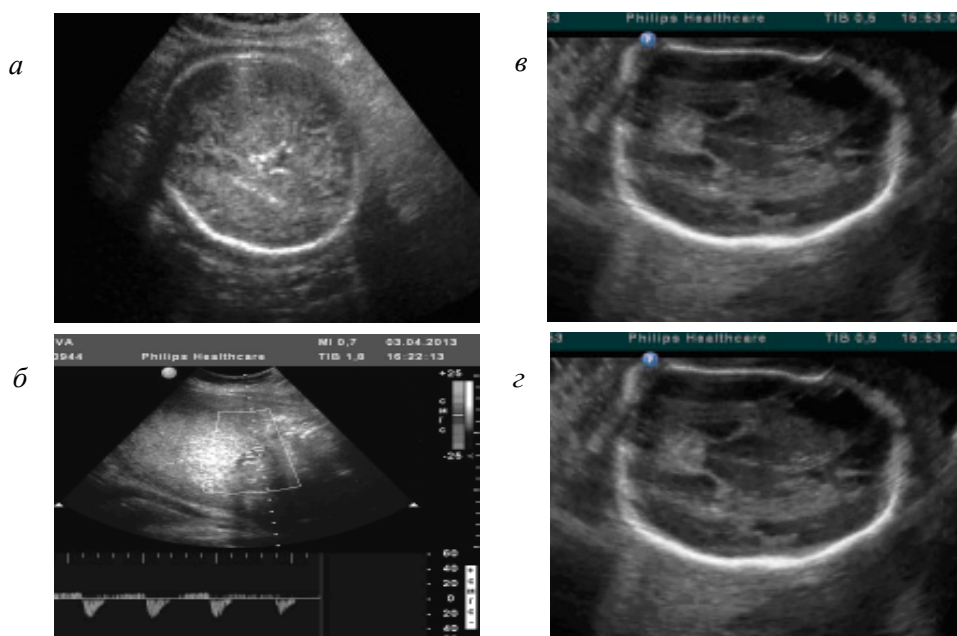


Рис. 3. Дистресс-асоційовані ехографічні особливості плода

центраної дисфункції з постійним реверсним діастолічним кровотоком артерії пуповини; в анамнезі перинатальний ацидоз, деструкція мозку, порэнцефалія, поздня неонатальна смерть. На рис. 3, *б* спостерігаються утворення сплюснення і западання темених кісток плода на фоні перивентрикулярної лейкомаляції і кортикального некрозу, розвинутого внаслідок дородового дистрессу, анамнез-антенатальна гибель плода. На рис. 3, *г* спостерігається дистресс-асоційована дилататорна кардіомегалія з переважанням дилатації правих відділів серця у плода з дуже несприятливими загальними постнатальними результатами в анамнезі.

### Висновки

З 362 плодів, імовірно на антенатальному етапі ехографічні і доплерівські ознаки плацентарних порушень, несприятливий постнатальний результат у вигляді антенатальної або інтранатальної смерті відзначено в 45 (12,4 %) випадках, і у 51 (14 %) новонародженого дитини було місце зниження рН пуповинної крові <7,25. Загальна частота несприятливих загальних і клінічних постнатальних результатів становила 95 з 362, або 26,5 %.

Високу ступінь асоціації з ацидемією при народженні мали такі ехографічні ознаки, як постійний нульовий



диастолический кровоток артерии пуповины, фетометрия ниже 10-го перцентиля до 34 недель в сочетании с агидрамионом, изменения резистентности в венозном протоке плода, а также постоянный реверсный диастолический кровоток артерии пуповины. Неопределенное значение для прогноза перинатальной ацидемии в нашем исследовании имели такие показатели, как высокорезистентный и низкорезистентный кровоток средней мозговой артерии (RR 1,28, 1,02-2,74 при CI 95%). Этим подтверждается ограниченное значение изолированных доплерографических изменений средней мозговой артерии в детекции дородового дистресса плода. Интермиттирующий нулевой диастолический кровоток артерии пуповины также имел неопределенное прогностическое значение в детекции перинатальной ацидемии. При нарушении пуповинного кровотока по типу интермиттирующего нулевого диастолического кровотока артерии пуповины у беременных с артериальной гипертензией риск перинатальной ацидемии либо мертворождения возрастал вдвое в сравнении с нормотензивными беременными.

У 50 из 96 плодов, имевших в катамнезе перинатальную ацидемию либо мертворож-

дение, на антенатальном этапе обнаружались нечеткость структур головного мозга, измененная форма латеральной борозды, перивентрикулярная лейкомаляция, деформация теменных костей вследствие кортикального некроза, а также дилатация кишечника плода вследствие ишемии и пареза. Описанные признаки в диагностике дородового дистресса имели специфичность 98–100 % при низкой чувствительности. Из эхографических фетальных особенностей наиболее выраженные статистически достоверные связи с ацидемией при рождении и мертворождении имела фетальная кардиомегалия с дилатацией правых отделов сердца.

**Перспективы дальнейших исследований.** На сегодняшний день отсутствуют адекватные неинвазивные тесты, позволяющие абсолютно точно определять благополучие плода, предсказывать перинатальный результат и антенатальную смерть плода. Разработка шкалы перинатального риска, основанной на эхографических критериях состояния плода, могла бы способствовать улучшению «взаимопонимания» разных специалистов, работающих в общем перинатальном пространстве: акушеров, радиологов и неонатологов.

### Литература

1. Doppler examination of fetal and placental circulation / F. Petraglia, C. Boni, F.M. Severi, et al. // *Neonatology*: Springer, 2011. – P. 60–63.
2. *Rodeck C.H.* Fetal medicine: basic science and clinical practice: Elsevier Health Science / C.H. Rodeck, M.J. Whittle. – 2009 – 780 p.
3. Плацентарная недостаточность. Сообщение 1 / Н.К. Волик, Ю.П. Вдовиченко, Т.М. Бабкина, И.Н. Дыкан // *Променева діагностика, променева терапія*. – 2010. – № 1. – С. 42–47.
4. *Макаренко М.В.* Современные аспекты профилактики и лечения синдрома задержки роста плода / М.В. Макаренко // *Перинатология и педиатрия*. – 2014. – № 2 (58). – С. 13–16.
5. Инфекционно-ассоциированные и дистресс-ассоциированные эхографические особенности головного мозга плода и их постнатальные результаты / И.Н. Сафонова, И.С. Лукьянова, Е.Д. Жадан и др. // *Лучевая диагностика, лучевая терапия*. – 2014. – № 3–4. – С. 44–53.
6. Пренатальные геморрагические поражения головного мозга у новорожденных / И.С. Лукьянова, Г.Ф. Медведенко, О.В. Головченко и др. // *Клінічна генетика і перинатальна діагностика*. – 2013. – № 1. – С. 104–105.
7. *Safonova I.* Fetal brain anomalies associated with intrauterine neuroinfection and fetal distress and their postnatal results / I. Safonova // *Ultrasound Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 44 (1). – P. 101.
8. *Kaur J.* Conditions behind fetal distress / J. Kaur, K. Kaur // *Annals Biological Research*. – 2012. – Vol. 3 (10). – P. 4845–4851.
9. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 41. – P. 233–239.
10. Національні підходи до впровадження системи регіоналізації перинатальної допомоги в Україні (практичні настанови) // *Дайджест професійної медичної інформації*. – 2012. – № 48–49. – С. 1–59.

11. Сафонова И.Н. Антенатальные доплерографические мониторинги при беременности высокого перинатального риска. Обзор современной литературы // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 8 (83). – С. 2–12.

12. The value of the middle cerebral to umbilical artery Doppler ratio in the prediction of neonatal outcome in patient with preeclampsia and gestational hypertension / R. Shahinaj, N. Manoku, E. Kroj, I. Tasha // J. Prenat. Med. – 2010. – № 4 (2). – P. 17–21.

13. Signore C. Antenatal Testing / C. Signore, R.K. Freeman, C.Y. Spong // A Reevaluation. Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 113 (3). – P. 687–701.

14. O'Neill E. Antepartum Evaluation of the Fetus and Fetal Well Being / E. O'Neill, J. Thorp // Clin. Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 55 (3). – P. 722–730.

### ***I.M. Сафонова***

#### **ОСОБЛИВОСТІ АНТЕНАТАЛЬНИХ ЕХОГРАФІЧНИХ МОНІТОРИНГІВ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРИ ДОПОЛОГОВОМУ ДИСТРЕСІ ПЛОДА**

Проведено проспективне когортне обсерваційне дослідження 362 плодів, що мали на антенатальному етапі ехографічні та доплерівські ознаки плацентарних порушень. Дослідження до народження включали фетометрію і розрахунок маси плода, доплерометрію артерій пуповини (АП), фетальної середньої мозкової артерії (СМА), маткових артерій і венозної протоки. Забір пуповинної крові з визначенням рН проводився безпосередньо після народження. Високий ступінь асоціації з ацидемією при народженні мали постійний нульовий діастолічний кровотік АП, фетометрія нижче 10-го перцентиля до 34 тижнів в поєднанні з агідрамніоном, підвищення резистентності венозної протоки, постійний реверсний діастолічний кровотік АП. Слабкі зв'язки з перинатальною ацидемією мали високорезистентний кровотік СМА і низькорезистентний кровотік СМА. Інтермітуючий нульовий діастолічний кровотік АП мав невизначене прогностичне значення в детекції перинатальної ацидемії. Найбільш виражений зв'язок з перинатальною ацидемією і мертвонародженням мала фетальна кардіомегалія з дилатацією правих відділів серця. Результати дослідження можуть використовуватися для пренатального консультування та прогнозування результату вагітності високого перинатального ризику.

**Ключові слова:** вагітність, ультразвукове дослідження, доплер, допологовий дистрес плода, перинатальний ацидоз.

### ***I.N. Safonova***

#### **ANTENATAL ULTRASOUND MONITORING AND PERINATAL RESULTS IN ANTEPARTUM FETAL DISTRESS**

The prospective cohort observational study in 362 fetuses with antenatal ultrasound (US) and Doppler signs of placental disorders was performed. The study before birth included fetometry and calculation of fetal weight and Doppler velocimetry of umbilical artery (UA), middle cerebral artery (MCA) and ductus venosus (DV). Umbilical cord blood pH determination was performed immediately after birth. The high degree of association with acidemia at birth had a permanent UA end-diastolic flow, fetometry below the 10th percentile before 34 weeks combined with anhydramnios and an increase DV resistance as well as permanent UA revers diastolic flow. In the studied cohort a high-resistant MCA flow had the weak links with perinatal acidemia as well as a low-resistant MCA flow which confirms the limited value of isolated fetal MCA Doppler changes in detection of antepartum distress. Intermittent UA end-diastolic flow had indefinite prognostic value in the detection of perinatal acidemia. US features of a fetal cardiomegaly with right heart dilatation had the most pronounced links with an acidemia at birth and a stillbirth. The results of the study can be used for prenatal counseling and outcome forecasting in high perinatal risk pregnancy.

**Key words:** pregnancy, ultrasound, Doppler, fetal antepartum distress, perinatal acidosis.

*Поступила 25.01.16*

## ХІРУРГІЯ

УДК [161.36-006-02:617.55-001-06]089

**В.В. Бойко, А.В. Кузнецов, А.В. Лелица, П.Б. Лебедь****ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины»,  
г. Харьков****Харьковский национальный медицинский университет****ЛЕЧЕНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ БИЛОМ ПЕЧЕНИ**

Проанализированы результаты лечения 286 пострадавших с ранениями и закрытой травмой печени. Сорок четыре пациента с билотомами были комплексно обследованы в динамике. Установлено, что обнаруженные билотомы в раннем послеоперационном периоде в большинстве случаев не требуют специальной хирургической коррекции.

**Ключевые слова:** абдоминальная травма, послеоперационные внутрибрюшинные осложнения, билотомы печени.

В последние годы в связи с ростом травматизма отмечается увеличение частоты повреждений печени. Наблюдается тенденция к увеличению числа посттравматических осложнений, связанных с повреждениями внутрипеченочных желчных протоков с образованием так называемых билотом и билиогематом [1–3].

Частота возникновения билотом варьирует, по данным разных авторов, от 0,5 до 11,0 % [4].

До недавнего времени посттравматические внутрипеченочные билотомы считались сравнительно редким образованием и частота их прижизненной диагностики не превышала 0,8 % [5].

Повсеместное внедрение в клиническую практику современных неинвазивных методов диагностики, таких как УЗИ, КТ, МРТ, позволило значительно повысить выявляемость полостных образований печени [5].

Анализ литературы показал, что до настоящего времени нет единой сформированной концепции в тактическом подходе к лечению посттравматических внутрипеченочных билотом печени, диагностированных как в раннем послеоперационном, так и в отдаленном периоде [1, 6].

**Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 286 пострадавших с ранениями и закрытой травмой печени, находившихся на лечении в отделении политрав-

мы ХГКБСНМП им. проф. А.И. Мещанинова с 2008 по 2014 г. У 44 (15,4 %) пациентов были диагностированы внутрипеченочные билотомы печени. Мужчин было 39, женщин – 5; возраст пострадавших варьировал от 17 до 68 лет.

Повреждения печени после ДТП возникли у 18 пациентов, кататравмы – у 13, прямого удара в живот – у пяти, сдавления – у пяти, колото-резаные ранения – у трех пациентов.

У 11 пострадавших имелись изолированные повреждения печени, у остальных 33 травма носила сочетанный или множественный характер: черепно-мозговая травма – у 16, травма грудной клетки – у 11, травма опорно-двигательного аппарата – у шести. Наряду с повреждением печени имелись ранения других органов брюшной полости: селезенки – у семи, кишечника – у четырех, поджелудочной железы – у двух, почки – у двух, диафрагмы – у одного.

Локализация повреждения была следующей: V, VI, VII сегменты печени – у 16 пациентов; VI, VII – у десяти; IV, V – у восьми; VII – у четырех, V – у двух.

Для оценки степени повреждения печени использована классификация В.С. Шапкина [7]: II степень повреждения отмечена у десяти пострадавших, III – у 27, VI – у семи, что подтверждено интраоперационно.

Объем оперативных вмешательств включал ушивание разрывов печени с наложением

© В.В. Бойко, А.В. Кузнецов, А.В. Лелица, П.Б. Лебедь, 2016

разгрузочной холецистостомы – у 35 пострадавших, частичное ушивание разрыва печени с последующей тампонадой места разрыва марлевыми салфетками – у девяти.

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводились как рутинные лабораторные исследования крови, так и специальные дополнительные методы исследования: ультразвуковое (УЗИ), компьютерная томография (КТ) в динамике.

**Результаты и их обсуждение.** Образование билом чаще происходило в сроки от 12 до 26 дней с момента проведения операции. Интраоперационно повреждения внутрипеченочных желчных протоков не были диагностированы ни у одного пострадавшего. Патологические образования диагностировали, как правило, во время контрольного УЗИ печени. У 37 (84,1 %) больных образование билом сопровождалось появлением умеренных болей в правом подреберье, повышением температуры от 37,5 до 38,0 °С, которая держалась от пяти до семи дней, несмотря на интенсивную инфузионную и антибактериальную терапию, у восьми (15,9 %) больных формирование билом не сопровождалось какими-либо выраженными клиническими проявлениями.

Эхографическая картина формирования билом имеет ряд особенностей, зависящих от времени их образования с момента операции. В начальном периоде образования в зоне повреждения печени и проведенной операции можно выявить области пониженной эхогенности с неоднородной структурой, с неровными, нечеткими, переходящими в нормальную ткань контурами с небольшими включениями жидкостного характера. В дальнейшем происходит формирование полостного образования различной формы с нечеткими контурами с анэхогенными включениями в нем с нарастанием объема жидкости. На последнем этапе формирования биломы образуется полостное образование различной формы с однородным жидкостным содержимым и образованием ложной капсулы в виде гиперэхогенного ободка.

На последнем этапе формирования биломы печени клинические проявления обычно регрессировали. Температура нормализовалась, боли в правом подреберье значительно уменьшались или исчезали, биохимические показатели не превышали нормальных цифр.

При КТ билому определяли как зону неправильной формы, с четкими, неровными

контурами, однородной структуры, жидкостной плотности.

Что касается лечения посттравматических внутрипеченочных билом, то мы, как и ряд других авторов, считаем, что хирургическая агрессия, в том числе и в виде пункций, у больных с политравмой, перенесших тяжелое оперативное вмешательство на печени, не оправдано, поскольку может привести к возникновению дополнительных осложнений. Показания к хирургическому вмешательству возникают только при наличии гигантских билом, имеющих выраженную симптоматику, и билом, сопровождающихся различными осложнениями [3, 4].

Все пациенты были выписаны из клиники в удовлетворительном состоянии, без хирургической коррекции образовавшихся внутрипеченочных билом.

В отдаленном периоде, в сроки от 3 до 14 месяцев с момента произведенной операции, нами обследовано 11 (25 %) из 44 пострадавших, выписанных из клиники с внутрипеченочными посттравматическими биломами.

У шести обследованных в сроки 4, 7 и 9 месяцев с момента произведенной операции при контрольном УЗИ печени полостных образований в печеночной паренхиме не было найдено. В зоне повреждения была выявлена очаговая узловая гиперплазия печени.

У четырех обследованных в сроки 3, 8 и 14 месяцев с момента произведенной операции в зоне травмы на фоне узловой гиперплазии различной степени выраженности отмечалось уменьшение размеров полостных жидкостных образований с изменением их первоначальной формы. У одного больного, обследованного через 10 месяцев после операции, не отмечено динамики в сторону уменьшения размеров полости: ее размеры не изменились с момента выписки из стационара.

### **Выводы**

Повреждение внутрипеченочных желчных протоков при травме печени с образованием билом не является редкой патологией, их частота составляет 15,4 %. Биломы не имеют специфической клинической картины, и для их обнаружения необходимо проведение комплексного обследования, включающего УЗИ печени, компьютерную томографию в динамике. Образовавшиеся биломы в большинстве случаев не требуют специальной хирургической коррекции, поскольку имеют тенденцию к регрессу в отдаленном периоде.

**Литература**

1. Абакумов М.М. Повреждения живота при сочетанной травме / М.М. Абакумов, Н.В. Лебедев, В.И. Малярчук. – Москва: Медицина, 2005. – 176 с.
2. Laparoscopic management of benign cystic lesions of the liver / N. Kharkhouda, E. Mavor, J. Gugenheim, J. Mouiel // *Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 212–217.
3. Ильин Д.Ф. Образование рубца печени / Д.Ф. Ильин, И.В. Майборода // *Хирургия.* – 2002. – № 11. – С. 70–72.
4. Kaperna T. Nonparasitic cysts of the liver: results and opinions of surgical treatment / Т. Каперна, S. Vogl, U. Satzinger // *World J. Surg.* – 1977. – № 8. – С. 850–854.
5. Владимирова Е.С. Миниинвазивные методы диагностики и лечения при посттравматических образованиях печени / Е.С. Владимирова, Э.Я. Дубров, Н.Р. Черная // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2014. – № 4. – С. 32–39.
6. Лечение непаразитарных кист печени / А.С. Пышкин, Д.Л. Борисова, Е.В. Ефремова и др. // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2002. – № 8. – С. 33–36.
7. Шапкин В.С. Закрытые и открытые повреждения печени / В.С. Шапкин, Ж.А. Гриненко. – Москва: Медицина, 1977. – 176 с.
8. Цурова Д.Х. Диагностика и лечение повреждений внутрипеченочных желчных протоков при травме живота: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Х. Цурова. – Москва, 2008. – 16 с.
4. Pilgrim C.H.C. Role of laparoscopy in blunt liver trauma / C.H.C. Pilgrim, V. Usatoff // *ANZ J. Surg.* – 2006. – Vol. 76, № 5. – P. 403–406.

**В.В. Бойко, А.В. Кузнецов, А.В. Лелиця, П.Б. Лебідь  
ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ БІЛОМ ПЕЧІНКИ**

Проаналізовано результати лікування 286 постраждалих з пораненням і закритою травмою печінки. Сорок чотири пацієнти з біломами були комплексно обстежені в динаміці. Встановлено, що виявлені біломи у ранньому післяопераційному періоді в більшості випадків не потребують спеціального хірургічного лікування.

**Ключові слова:** абдомінальна травма, післяопераційні внутрішньочеревні ускладнення, біломи печінки.

**V.V. Boyko, A.V. Kuznetsov, A.V. Lelitsa, P.B. Lebed  
TREATMENT OF THE POSTTRAUMATIC BILOMS OF LIVER**

Results of management of 286 abdominal wounds and blunt trauma patients are analyzed. 44 liver bile collection patients underwent different diagnostic intervention in dynamic. Detected biloms in early period after operation, which not required special operative correction.

**Key words:** abdominal trauma, postoperative intraperitoneal complications, biloms of liver.

*Поступила 21.12.15*

УДК 616.381-089.163-089.819-085.211-06:616.1

*Л.Ф. Болокадзе*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

## **ОЦІНКА КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ, ЯКИМ ПОКАЗАНО СИМУЛЬТАННЕ ОПЕРАТИВНЕ ВТРУЧАННЯ НА ОРГАНАХ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ**

Проаналізовано та оцінено ризик розвинення гострих кардіоваскулярних катастроф у хворих після симультанних оперативних втручань на органах черевної порожнини. Досліджено зміни ліпідного та вуглеводного метаболізму, показники гемодинаміки, особливості серцевого ремоделювання та розраховано показник Lee Index з метою прогнозування розвинення кардіоваскулярних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** *симультанні оперативні втручання, кардіоваскулярний ризик, лапароскопія, органи малого тазу, черевна порожнина.*

Наявність у багатьох пацієнток сукупної хірургічної та гінекологічної патології, яка, за даними ВООЗ, складає 20–30 %, ставить перед хірургами і гінекологами завдання одночасної їх корекції [1, 2]. При наданні хірургічної і гінекологічної допомоги хворим велика увага приділяється розширенню обсягу оперативних втручань, зниженню економічних витрат, раціональному використанню ліжкового фонду, що може бути досягнуто за рахунок виконання симультанних операцій [3, 4]. Так, використання комбінованих операційних доступів (лапаротомічного/лапароскопічного, гістероскопічного, піхвового) в хірургічному лікуванні хворих з поєднаними гінекологічними захворюваннями дозволяє усунути всю виявлену хірургічну патологію в рамках єдиної анестезіологічної допомоги, позбавляє від повторних операцій і пов'язаних з ними операційних, післяопераційних хірургічних і анестезіологічних ускладнень та емоційних навантажень. Суттєвим є також виключення виникнення в ранньому післяопераційному періоді загострення нескорегованого супутнього захворювання, підвищення якості життя хворих (фізична активність, психічний стан тощо). Слід зазначити, що симультанні операції виконуються частіше як випадкові і особливо при екстремній гінекологічній патології. При цьому залишається досить великим від-

соток післяопераційних ускладнень, особливо з боку серцево-судинної системи. Метою даного дослідження була оцінка кардіоваскулярного ризику у хворих, яким показано симультанне втручання на органах малого тазу та черевній порожнині.

**Матеріал і методи.** Досліджено 23 пацієнтки, яким було проведено міоектомію та симультанне втручання з приводу вентральної грижи (10 випадків) і холецистектомії (13 випадків). Групу порівняння склали 19 пацієнток, яким було проведено лише міоектомію. Оперативне втручання всім хворим було проведено лапароскопічно з комбінованим внутрішньовенним наркозом (анестезія з трахеальною вентиляцією легень).

На догоспітальному етапі всім хворим, поряд з прийнятими загальноклінічними методами (загальний аналіз крові, сечі), провели біохімічні (глюкоза крові, рівень інсуліну) та інструментальні (рентгенографія органів грудної порожнини, електрокардіографія у спокої, ехокардіографія), а також оцінку гомеостазу. Стратифікація ризику кардіальних ускладнень усіх лапароскопічних втручань згідно з Європейськими рекомендаціями кардіологічного товариства оцінювалась від >5 % – 1 – 5 % – < 1 % та в нашому випадку у загальній групі знаходилась у межах 1 – 5 %, що відповідає проміжному ступеню ризику, а в групі

© Л.Ф. Болокадзе, 2016

порівняння – відповідно < 1 % (низький ризик).

**Результати та їх обговорення.** Отримані результати свідчать, що тривалість оперативного втручання в обох групах була практично однаковою (табл. 1).

нижче, ніж в групі порівняння. Відмінності статистично достовірні в обох випадках ( $p < 0,001$ ), табл. 3.

Пояснити цей факт можна тим, що при наявності тривалого та стійкого підвищення АТ маса міокарда зростає. Розраховані

Таблиця 1. Середній вік, антропометричні показники, значення вуглеводного і ліпідного обміну у хворих досліджуваних груп ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=19)
Вік, роки	54,10±3,90	49,50±5,10
Тривалість втручання, год	1,40±0,30	1,20±0,40
iMT, кг/м <sup>2</sup>	30,30±0,43 <sup>#</sup>	24,60±0,54
T/C	0,92±0,01*	0,79±0,69
Глюкоза, ммоль/л	5,71±0,15	4,39±0,22
Інсулін, мкОд/мл	17,20±1,30 <sup>#</sup>	4,14±1,20
Індекс НОМА	4,41±0,39 <sup>#</sup>	1,09±0,15
ЗХС, ммоль/л	4,12±0,19 <sup>#</sup>	2,53±0,11
ТГ, ммоль/л	1,04±0,09	0,59±0,03

Примітка. Вірогідність розбіжностей між групами: \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,001$ .

Показники індексу маси тіла (iMT) і індексу талія/стегно (iT/C), рівень глюкози, тригліцеридів (ТГ) незначно різнилися в групах. Більшими вони були у пацієнтів основної групи і свідчать про статистично достовірні розбіжності між контрольною групою та групою порівняння. Щодо інсуліну, індексу НОМА, рівня загального холестерину (ЗХС), то вони значно перевищували такі у пацієнтів групи порівняння (табл. 1).

Як видно із даних табл. 2, підвищені значення систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску спостерігались у

значення відносної товщини задньої стінки лівого шлуночка (ВТЗСЛШ), відносної товщини міжшлуночкової перегородки (ВТМШП) та відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) в загальній групі хворих також істотно перебільшували аналогічні значення в групі порівняння.

Нами було проведено оцінку клінічних факторів прогнозування розвитку кардіо-васкулярного ризику в інтра- та післяопераційному періоді згідно з показниками шкали Lee Index [5–7]. Для кожного випадку ризик розраховувався окремо та в обох групах

Таблиця 2. Середні значення показників гемодинаміки у хворих основної групи та групи порівняння ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=19)
САТ, мм рт. ст.	159,20±8,07*	145,50±2,90
ДАТ, мм рт. ст.	97,92±3,40*	80,50±3,40
ПАТ, мм рт. ст.	61,20±7,00	48,20±3,20
ПЗПСО, кПа/(л·м <sup>2</sup> ) у хв	5,29±0,38	4,91±0,30

Примітка. Вірогідність розбіжностей між групами \*  $p < 0,05$ .

хворих основної групи, у той час як у хворих групи порівняння спостерігалось лише помірне підвищення САТ [(145,5±2,9) мм рт. ст.]. Значення пульсового артеріального тиску (ПАТ) та питомого загального периферійного судинного опору (ПЗПСО) було в межах норми в обох групах.

Значення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (iММЛШ) в основній групі хворих

коливався у межах 7–11 %, що слід розцінювати як високий. Так, в усіх випадках інтраопераційний період був без ускладнень. Післяопераційний період (протягом перших 48 год) у хворих загальної групи в двох випадках ускладнився тромбоемболією дрібних гілок легеневої артерії (ТЕЛА), за даними ЕКГ, СКТ ОГК, показника Д-димер, що вимагало додаткової консультації судинного хірурга та призначення додаткової

Таблиця 3. Порівняльна характеристика структурних і функціональних параметрів лівого шлуночка (ЛШ) за даними ехокардіографічного дослідження ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=19)	p
ММЛШ, г	170,15±2,95	122,61±4,60	<0,001
іММЛШ, г/м <sup>2</sup>	90,38±1,60	77,02±2,70	<0,001
ВТЗСЛШ	0,45±0,006	0,38±0,006	<0,001
ВТМШП	0,46±0,006	0,39±0,006	<0,001
ВТСЛШ	0,46±0,007	0,39±0,011	<0,001
КДР, см	4,99±0,05	5,15±0,08	>0,05
КДО, мл	120,70±2,90	127,71±4,54	>0,05
КСР, см	3,21±0,05	3,32±0,06	>0,05
КСО, мл	42,75±1,75	45,40±2,29	>0,05
УО, мл	69,70±2,13	79,80±4,30	<0,05
УІ, мл/м <sup>2</sup>	41,09±1,03	41,50±2,26	>0,05
ХО, л/хв	6,23±0,16	6,46±0,54	>0,05
СІ, л/м <sup>2</sup>	3,36±0,09	3,34±0,27	>0,05
ФВ, %	63,32±0,72	64,50±0,98	>0,05

терапії; у хворих групи порівняння лише в одному випадку післяопераційний період ускладнився розвитком транзиторної ішемічної атаки головного мозку, що також вимагало додаткової консультації невропатолога та специфічної терапії.

#### Висновки

Проведення симультанних лапароскопічних операцій на органах малого тазу та брюшній порожнині, що належать до групи з проміжним ступенем ризику розвитку кардіоваскулярних катастроф, у порівнянні з про-

веденням ізольованих лапароскопічних втручань є переважаючим. На користь цього висновку вказує відсутність значного збільшення тривалості симультанних операцій, виконання значно більшого хірургічного об'єму втручання в рамках єдиної анестезіологічної допомоги. Розвинення післяопераційних ускладнень у вигляді гострої серцево-судинної патології у нашому дослідженні було статистично недостовірним і склало практично однаковий відсоток в обох групах (8 та 5 % відповідно).

#### Література

1. Альтмарк Е.М. Симультанне лапароскопічне операції (обзор літератури) / Е.М. Альтмарк // Вестник хирургии. – 2007. – Т. 166, № 4. – С. 117–125.
2. Байрамов Н.Ю. Эндовидеохирургия в диагностике и лечении сочетанной гинекологической и хирургической патологии / Н.Ю. Байрамов, А.С. Гадирова // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – № 5. – С. 17–20.
3. Баулина Н.В. Симультанне операції в хирургии и гинекологии / Н.В. Баулина, Е.А. Баулина // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – Т. 163, № 2. – С. 87–91.
4. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery / D. Poldermans, J.J. Bax, E. Boersma, et al. // The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Noncardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur. Heart Journal. – 2009. – Vol. – 30 (22). – P 769–812.
5. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index / E. Boersma, M.D. Kertai, O. Schouten, et al. // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118. – P. 1134–1141.
6. Optimizing the prediction of perioperative mortality in vascular surgery by using a customized probability model / M.D. Kertai, E. Boersma, J. Klein, et al. // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165 (8). – P. 898–904.
7. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery / T.H. Lee, E.R. Marcantonio, C.M. Mangione, et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1043–1049.



*Л.Ф. Болокадзе*

**ОЦЕНКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ, КОТОРЫМ ПОКАЗАНО СИМУЛЬТАННОЕ ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

Проанализирован и оценен риск развития острых кардиоваскулярных катастроф у больных после симультанных оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Исследованы изменения липидного и углеводного метаболизма, показателей гемодинамики, особенностей сердечного ремоделирования и рассчитан показатель Lee Index с целью прогнозирования развития кардиоваскулярных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** *симультанные оперативные вмешательства, кардиоваскулярный риск, лапароскопия, органы малого таза, брюшная полость.*

*L.F. Bolokadze*

**ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK FOR PATIENTS WHICH IS APPOINT IN SIMULTANE SURGERY ON THE ABDOMINAL CAVITY**

The analysis and evaluation of risk development of acute cardiovascular catastrophes in patients after simultaneous surgical interventions on abdominal organs. Investigated changes in lipid and carbohydrate metabolism, hemodynamics, features of cardiac remodeling and the calculated index Lee Index for the prediction of the development of cardiovascular complications in the early postoperative period.

**Key words:** *simultaneous operations, cardiovascular risk, laparoscopic operation, organs of small pelvis, abdominal cavity.*

*Поступила 25.12.16*

## ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.33-006.6-089

*Ю.Ю. Олійник**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***ЗАЛЕЖНІСТЬ ВИЖИВАНOSTІ ХВОРИХ,  
ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОМБІНОВАНІ ОПЕРАТИВНІ ВТРУЧАННЯ  
З ПРИВОДУ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ШЛУНКА,  
ВІД МАКРОСКОПІЧНОЇ ФОРМИ ПЕРВИННОЇ ПУХЛИНИ**

Проаналізовано наслідки лікування 1114 пацієнтів із місцево-поширеним раком шлунка, у яких виконані комбіновані операційні втручання. Вивчено вплив окремих макроскопічних форм первинних пухлин на терміні життя хворих, а також показники 3- і 5-річної загальної виживаності з використанням методу Каплана–Мейєра і  $\chi^2$ -тесту Пірсона у розрізі вікових і статевих особливостей, окремих видів комбінованих операційних втручань. Показано, що хворі з екзофітними пухлинами мають вищі середні терміни життя і показники загальної виживаності у порівнянні з інфільтративними пухлинами, незалежно від їх статі і виду комбінованих операційних втручань.

**Ключові слова:** місцево-поширений рак шлунка, макроскопічні форми пухлин, комбіновані операційні втручання, загальна виживаність.

Рак шлунка посідає 7-ме місце у світі за захворюваністю і є 3-ю за значущістю причиною смерті від злоякісних новоутворів (понад 10 %) [1]. В Україні рак шлунка за захворюваністю займає 4-те і 8-ме рангові місця серед усіх злоякісних новоутворів у чоловіків і жінок відповідно, а за смертністю – 2-ге і 3-тє рангові місця серед усіх злоякісних новоутворів, поступаючись лише раку легенів у чоловіків і молочної залози та ободової кишки у жінок. Летальність до одного року складає 59,8 %, 5-річна виживаність – 13,8 % (для порівняння: у США – 21,0 % [2]). Навіть у Західних країнах більш ніж 80 % випадків раку шлунка первинно діагностуються як поширені форми захворювання. Хоча смертність від раку шлунка протягом останніх десятиліть помітно знизилася по всьому світі, загальна 5-річна виживаність для місцево-поширених форм становить менше 20 %, а це приблизно 30 % від усіх випадків, які підлягають хірургічному лікуванню [3]. Окремі дослідники повідомляють про несуттєві зміни у виживанні пацієнтів, які перенесли комбіновані операційні втручання [4]. На їх думку, потенційне зна-

чення органних резекцій для шлункової карциноми при клінічно встановленому T4 полягає в тому, щоб поліпшити якість резекції (довести до рівня R0) цих уражень [5]. Збільшення рівня летальності і ускладнень, що супроводжується незначним об'єктивним ефектом у виживанні, служить контраргументом для застосування мультиорганних резекцій [6].

За будь-яких обставин при наявності показань до виконання розширених органних резекцій необхідно враховувати багато факторів, які можуть вплинути як на хід операційних втручань, так і на перебіг післяопераційного періоду, а відтак і на віддалені наслідки [3]. Важливими чинниками є локалізація й розмір первинної пухлини шлунка [7].

Мета роботи – вивчити вікові і статеві характеристики хворих на місцево-поширений рак шлунка, яким виконано комбіновані операційні втручання.

**Матеріал і методи.** Досліджувана група складалася з 1114 пацієнтів, із них 804 чоловіки і 310 жінок. Усім проведено різно-

© Ю.Ю. Олійник, 2016

манітні комбіновані операційні втручання з приводу раку шлунка у Львівському обласному клінічному онкологічному диспансері (з 1996 р. – Львівському державному онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі) з 1962 до 2012 р. Спостереження за пацієнтом тривало до смерті (граничний термін 31.12.12 р.). Усіх пацієнтів на амбулаторному етапі і в стаціонарі обстежували комплексно з використанням клінічних, лабораторних та інструментальних методів відповідно до стандартів обстеження, прийнятих у відповідний до госпіталізації час. Залежно від місця первинного ураження та інших критеріїв JGCA (1-ше і 2-ге англомовне видання, 1995 і 1998 рр.) [7] було виконано субтотальну дистальну резекцію шлунка, субтотальну проксимальну резекцію шлунка чи гастректомію. Гастректомій виконано 719, дистальних субтотальних резекцій шлунка – 238, проксимальних субтотальних резекцій шлунка – 157. Співвідношення між ними 4,6 : 1,5 : 1,0. Комбінованими вважали такі операційні втручання, в яких основний тип операції (субтотальна резекція шлунка чи гастректомія) поєднувався з резекцією або видаленням інших (суміжних) органів en bloc. Додаткова органна резекція була виконана з метою сприяння більш широкій лімфодисекції, для отримання більшого радикалізму (ерадикації пухлинного ураження) або із-за ятрогенного пошкодження органа (наприклад, селезінки). У перед- та післяопераційному періоді проводилася антибіотикопрофілактика, з метою адекватного знеболювання використовували ендотрахеальний наркоз з міорелаксантами, а в післяопераційному періоді – інфузійну терапію і парентеральне живлення, інтенсивність і тривалість яких визначалися функціональним станом пацієнтів. Усі цифрові дані були статистично оброблені з використанням методу Каплана–Мейєра, за критеріями Log rank і Breslow і хі-квадрат ( $\chi^2$ ) тесту. Статистично значущим результатом був визначений за умови, що  $p < 0,05$ .

**Результати.** Серед всього контингенту хворих співвідношення чол. : жін. = 2,6 : 1,0 (72,2 : 27,8 %). Досліджено залежність кількості операційних втручань від макроскопічної форми росту пухлинного процесу в шлунку і статі прооперованих хворих. Серед усіх прооперованих нами пацієнтів переважну більшість (понад 2/3) склали чоловіки, вік яких коливався від 25 до 83 років, середній

вік становив 60,4 року. Серед чоловіків основна маса прооперованих знаходилася в межах вікової групи від 50 до 74 років – 83,8 % (674). Жінки склали менше 1/3 від усіх прооперованих хворих, або 27,8 %. Їх вік коливався від 22 до 84 років, середній вік – 58,9 року. Основна маса контингенту жінок також знаходилася в межах вікової групи 50–74 років – 77,4 % (240), що дещо менше за питому вагу чоловіків даного вікового інтервалу (на 6,4 % по відношенню до внутрішньої структури статевих контингентів, або в 2,8 рази менше за контингент чоловіків, і становить лише 26,3 % від загальної кількості прооперованих у цьому віковому інтервалі (914).

В розрізі макроскопічних форм росту первинного раку шлунка у 342 хворих (37,7 %) діагностовані екзофітні пухлини, у 370 (40,7 %) – інфільтративні пухлини, у 186 (20,5 %) – мезофітні пухлини, рак з виразки – у 10 (1,1 %) – усього 908 пацієнтів з ідентифікованими макроскопічними формами пухлин.

Пацієнтам, у яких виявлені екзофітні пухлини, проведено такі базові операційні втручання: гастректомія – 165 (48,2 %), субтотальна дистальна резекція – 102 (29,8 %), субтотальна проксимальна резекція – 75 (21,9 %).

Пацієнтам, у яких виявлені інфільтративні пухлини, проведено такі операційні втручання: гастректомія – 294 (79,5 %), субтотальна дистальна резекція – 51 (13,7 %); субтотальна проксимальна резекція – 25 (6,8 %).

Пацієнтам, у яких виявлені мезофітні пухлини, проведено такі операційні втручання: субтотальна дистальна резекція – 36 (19,4 %); гастректомія – 112 (60,2 %); субтотальна проксимальна резекція – 38 (20,4 %).

Пацієнтам, у яких виявлений рак із виразки, проведено 5 (50 %) гастректомій, 2 (20 %) субтотальні дистальні резекції, 3 (30 %) субтотальні проксимальні резекції.

**Обговорення результатів.** Хірургічне втручання зазвичай розглядають як єдиний метод лікування при місцево-поширеному раку шлунка. Важливими прогностичними факторами є вік і стать пацієнтів. Відомо, що більшість із таких пацієнтів становлять чоловіки середнього і похилого віку [4].

Повна резекція є єдиним методом потенційно радикального лікування [8]. Виявлені нами вікові інтервали і статеві особливості можуть негативно впливати на можли-

вість виконання операцій резекційного типу при даному ступені поширення захворювання. Тому вкрай важливо усі питання планування і проведення комбінованих операційних втручань у хворих на місцево-поширений рак шлунка вирішувати мультидисциплінарною групою фахівців з належним урахуванням усіх особливостей контингенту хворих, яких підбирають для таких операцій [9]. Адже відомо, що ефективність, а отже, і наслідки хірургічного лікування місцево-поширеного раку шлунка значною мірою залежать від кваліфікації хірурга, рівня його оперативної техніки, якості анестезіологічного забезпечення [10]. Не менш важливим є й адекватне ведення цих пацієнтів у післяопераційному періоді.

Для пацієнтів, у яких пухлини мають екзофітну форму росту, характерними є співвідношення чол. : жін. = 2,8 : 1,0 (74,0 : 26,0 %); середня тривалість життя усіх хворих – (51,00±5,21) міс, медіана – (16,10±2,03) міс, 5-річна виживаність – (27,20±3,16) міс (рис. 1). Середня тривалість життя пацієнтів-чоловіків складала (40,40±4,93) міс, медіана – (13,60±1,81) міс, 5-річна виживаність – (26,10±3,67) міс (рис. 2). Середня тривалість життя пацієнтів-жінок складала (55,50±9,81) міс, медіана – (19,1±5,12) міс, 5-річна виживаність – (30,20±6,21) міс (рис. 3). Щодо статі, встановлено суттєві відмінності між се-

редньою тривалістю і медіаною життя жінок і чоловіків (відповідно  $p < 0,0001$  і  $p < 0,001$ ), а також 5-річною виживаністю –  $p < 0,001$ .

Для пацієнтів, у яких пухлини шлунка мають інфільтративну форму росту, характерними є співвідношення чол. : жін. = 2,2 : 1,0 (68,60 : 31,40 %); середня тривалість життя – (26,10±3,76) міс, медіана – (8,90±0,71) міс, 5-річна виживаність – (11,40±2,19) міс (див. рис. 1). Середня тривалість життя пацієнтів-чоловіків складала (18,80±2,32) міс, медіана – (7,90±1,00) міс, 5-річна виживаність – (10,60±2,53) міс (рис. 2). Середня тривалість життя пацієнтів-жінок складала (26,30±6,24) міс, медіана – (9,10±0,95) міс, 5-річна виживаність – (13,60±4,28) міс (рис. 3). Для цієї групи хворих у розрізі статі встановлено суттєві відмінності між середньою тривалістю і медіаною життя жінок і чоловіків (відповідно  $p < 0,0001$  і  $p < 0,001$ ), а також 5-річною виживаністю –  $p < 0,001$ .

Для пацієнтів, у яких пухлини мають мезофітну форму росту, характерними є співвідношення чол. : жін. = 4 : 1 (80,10 : 19,90 %); середня тривалість життя – (42,40±7,56) міс, медіана – (11,80±1,76) міс, 5-річна виживаність – (15,40±3,23) міс (див. рис. 1). Середня тривалість життя пацієнтів-чоловіків складала (28,10±4,99) міс, медіана – (11,00±2,10) міс, 5-річна виживаність – (17,90±4,04) міс (рис. 2). Середня тривалість життя

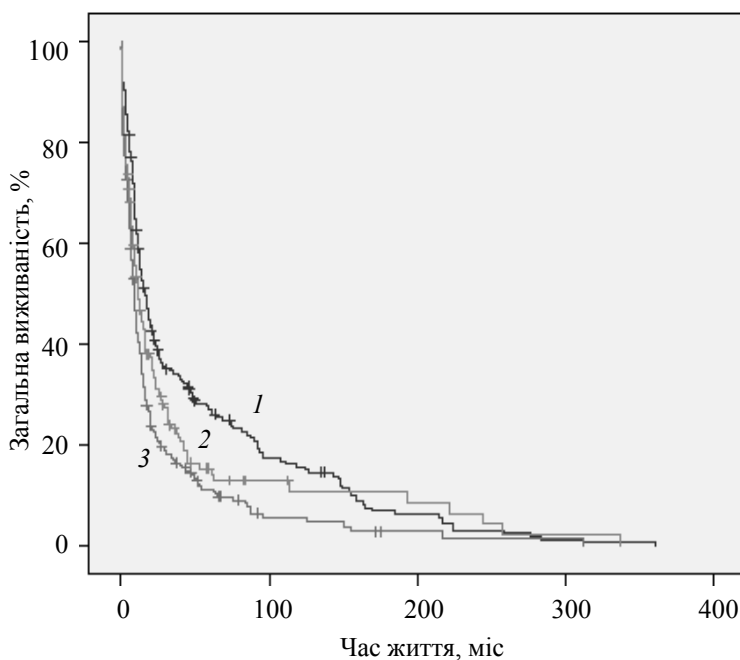


Рис. 1. Порівняння виживаності усіх хворих з різними макроскопічними формами росту первинного раку шлунка:

1 – екзофітною, 2 – мезофітною, 3 – інфільтративною; + – цензурані хворі

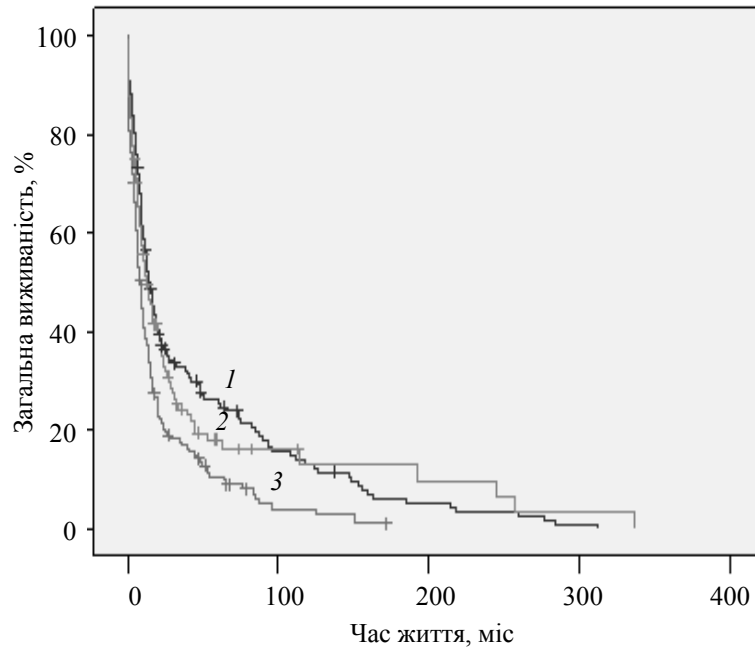


Рис. 2. Порівняння виживаності хворих чоловіків з різними макроскопічними формами росту первинного раку шлунка:

1 – екзофітною, 2 – мезофітною, 3 – інфільтративною; + – цензурані хворі

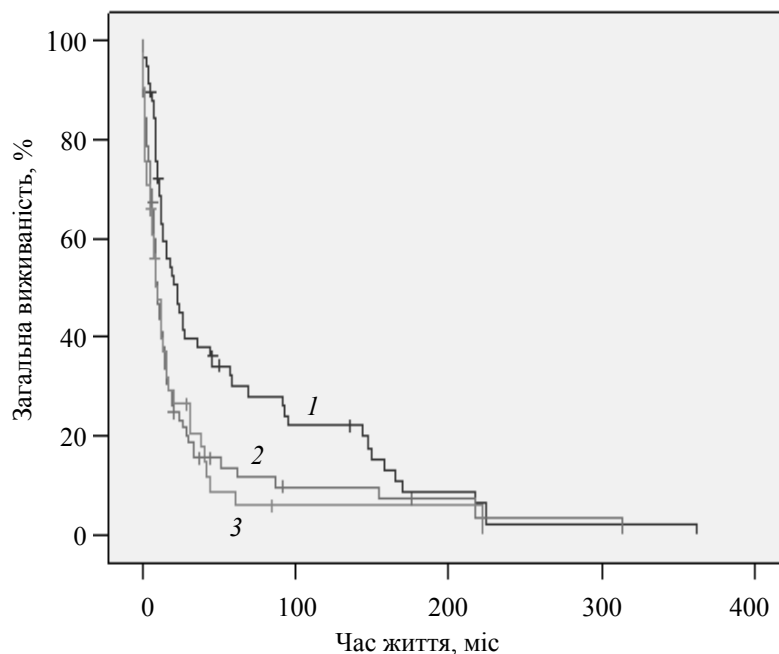


Рис. 3. Порівняння виживаності хворих жінок з різними макроскопічними формами росту первинного раку шлунка:

1 – екзофітною, 2 – мезофітною, 3 – інфільтративною; + – цензурані хворі

пацієнтів-жінок складала  $(20,30 \pm 5,79)$  міс, медіана –  $(8,80 \pm 1,56)$  міс, 5-річна виживаність становила  $(8,90 \pm 4,81)$  міс (рис. 3).

Отже, найкращі результати комбінованого хірургічного лікування в залежності від макроскопічної структури пухлини були отримані в групі хворих з екзофітними формами

порівняно з іншими. Між ними відзначена статистично достовірна різниця як у середній тривалості життя ( $p < 0,0001$ ), так і 5-річній виживаності ( $p < 0,001$ ) [11, 12]. Натомість між пацієнтами з мезофітними і інфільтративними пухлинами встановлена достовірна відмінність у середній тривалості життя ( $p < 01$ ), а

також у 5-річній виживаності між пацієнтами-чоловіками ( $p=0,019$ ); натомість відмінності у 5-річній виживаності між пацієнтами-жінками не встановлено ( $p=0,718$ ). Встановлено достовірну відмінність у середній тривалості і медіані життя у хворих обох статей між різними формами злоякісних новоутворів ( $p<0,001$ ). Не встановлено достовірної різниці між жінками і чоловіками з різними макроскопічними формами раку шлунка ( $p=0,194$ ). Також не встановлено достовірної різниці між тривалістю життя чоловіків і жінок з різними макроскопічними формами раку шлунка ( $p=0,257$ ).

Пацієнтам, у яких виявлено екзофітні пухлини, базова операція супроводжувалася у 492 випадках резекційними втручаннями на суміжних органах; пацієнтам, у яких виявлені інфільтративні пухлини, – у 548 випадках, а при мезофітних пухлинах – у 299 випадках. Тобто на одного пацієнта з екзофітною пухлиною припадало 1,4 мультиорганичних резекційних втручання, на одного пацієнта з інфільтративною пухлиною – 1,5, а на одного пацієнта з мезофітною пухлиною – 1,5 мультиорганичних резекційних втручання. Отже, кількість мультиорганичних операційних втручання, які виконуються при комбінованих операціях з приводу місцево-поширеного раку шлунка, не залежить від макроскопічної форми росту

первинної пухлини шлунка, а визначається головню обсягом ураження суміжних органів і завданням досягнення радикального втручання.

### Висновки

Питання про доцільність виконання комбінованої радикальної резекційної операції у пацієнтів із місцево-поширеним раком шлунка й надалі залишається доволі суперечливим через низку обставин, пов'язаних з високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень і смертності. Такі втручання виконуються переважно в осіб старшого віку, чоловічої статі і незалежно від макроскопічної форми росту первинної пухлини, а загальна виживаність пацієнтів залишається незадовільною. За таких умов питання про те, чи слід виконувати радикальні резекції шлунка з мультиорганичними резекціями, повинні вирішуватися досвідченим хірургом і з урахуванням багатьох прогностичних факторів з огляду на сучасну тенденцію до збільшення об'єму операційних втручання і розширення показань до їх проведення.

**Перспективність дослідження** полягає у вивченні патогістологічних типів пухлин пацієнтів з місцево-поширеним раком шлунка після комбінованих операційних втручання як одного з критеріїв резектабельності при опрацюванні оптимального алгоритму хірургічної тактики.

### Література

1. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 Available from: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
2. Рак в Україні, 2013–2014. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2015. – № 16. – С. 7, 24, 25.
3. Changes in clinicopathological features and survival after gastrectomy for gastric cancer over a 20-year period / H. S. Ahn, H. J. Lee, M. W. Yoo, et al. // Br. J. Surg. – 2011. – Vol. 98. – P. 255–260.
4. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience / F. Carboni, P. Lepiane, R. Santoro, et al. // J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 90, No. 2. – P. 95–100.
5. Achieving RO resection for locally advanced gastric cancer: is it worth the risk of multiorgan resection? / R.C. Martin, D.P. Jaques, M.F. Brennan, et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2002. – Vol. 194, No. 5. – P. 568–577.
6. Результаты хирургического лечения при местно-распространенном раке желудка / М.Д. Джураев, Д.М. Эгамбердиев, С.С. Мирзараимова и др. // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 406–408.
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) // Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 14. – P. 113–123.
8. Рак желудка: профилактика, диагностика и лечение на современном этапе / Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович, В.Г. Бондарь // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 171–175.
9. Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma: a retrospective study of 162 patients / D. Lin., P. Lu, C. Liu, et al. // Chinese-German J. Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 8, No. 10. – P. 599–602.
10. Efficiency of combined multiple organs resection in advanced gastric carcinoma / W. Li, X. W. Sun, Y. Q. Zhan, et al. // Ai Zheng. – 2004. – Vol. 23, No. 3. – P. 330–333.

11. Jeong O. Clinicopathological features and surgical treatment of gastric cancer in South Korea: the results of 2009 nationwide survey on surgically treated gastric cancer patients / O. Jeong, Y. K. Park // J. Gastric Cancer. – 2011. – Vol. 11. – P. 69–77.

12. Transverse Mesocolon Invasion in Advanced Gastric Cancer: Should We Reconsider Current T Staging? / J.W. Kim, S.H. Kong, M.A. Kim, et al. // Annals of Surgical Oncology. – 2011. – Vol. 18, No. 5. – P. 1274–1281.

13. Combined resection of invaded organs in patients with T4 gastric carcinoma / H. Saito, S. Tsujitani, Y. Maeda, et al. // Gastric Cancer. – 2001. – Vol. 4, No. 4. – P. 206–211.

**Ю.Ю. Олійник**

**ЗАВИСИМОСТЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ПОВОДУ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА, ОТ МАКРОСКОПИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ**

Проанализированы результаты лечения 1114 пациентов с местно-распространенным раком желудка, которым выполнены комбинированные операционные вмешательства. Изучено влияние отдельных макроскопических форм первичных опухолей на сроки жизни больных, а также показатели 3- и 5-летней общей выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера и  $\chi^2$  теста Пирсона в разрезе возрастных и половых особенностей, отдельных видов комбинированных оперативных вмешательств. Показано, что больные с экзофитными опухолями имеют более высокие средние сроки жизни и показатели общей выживаемости по сравнению с инфильтративными опухолями, независимо от их пола и вида комбинированных оперативных вмешательств.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак желудка, макроскопические формы опухолей, комбинированные оперативные вмешательства.

**Yu. Yu. Oliynuk**

**THE DEPENDENCE OF THE SURVIVAL OF PATIENTS WHO UNDERWENT COMBINED SURGERY ON LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER FROM THE PRIMARY TUMOR MACROSCOPIC FORMS**

The effects of treatment of 1114 patients with locally advanced gastric cancer, which made combined surgeries were analyzed. Throughout the study we have explored the influence of some macroscopic forms of primary tumors on terms of patient's life, as well as indicators of 3- and 5-year overall survival using the Kaplan–Meier method and the Pearson  $\chi^2$  test in the context of age and sex peculiarities of certain types of combined surgeries. It has been shown that patients with exophytic gastric tumors have a higher average life spans and overall survival compared with infiltrative tumors, regardless of their gender and the type of combined surgeries.

**Key words:** locally advanced gastric cancer, tumor macroscopic forms, combined surgeries.

Поступила 01.02.16

## ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 617.572/574+617.582)-001.5-008

*Д.В. Власенко, В.О. Литовченко, Є.В. Гарячий, В.Г. Власенко**Харківський національний медичний університет**КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Харків***ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНООСТЕОСИНТЕЗУ ПОЛІФРАКТУР СТЕГНОВОЇ КІСТКИ БЛОКОВАНИМИ СТЕРЖНЯМИ**

Клінічні спостереження за 23 хворими з поліфрактурами стегнової кістки, яким фіксація відламків була здійснена однією металоконструкцією, а саме блокуючим інтрамедулярним стержнем, показали, що запропонована технологія хірургічного лікування дозволяє покращити результати. Нами отримано 86,9 % добрих і 13,1 % задовільних анатомо-функціональних результатів лікування постраждалих при відсутності незадовільних результатів.

**Ключові слова:** поліфрактура, стегнова кістка, моноостеосинтез, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез, анатомо-функціональні утворення.

Проблема лікування множинних переломів стегнової кістки зберігає високу актуальність в сучасній травматології та ортопедії [1]. З великої кількості травм опорно-рухового апарату одними з найбільш розповсюджених є переломи стегна, лікування яких є складним завданням. Збільшення у структурі травматизму високоенергетичних ушкоджень призвело до появи великої кількості пацієнтів з поліфрактурами стегнової кістки [2]. Тяжкість значених пошкоджень, складність використання консервативних методів лікування при поліфрактурах, частий розвиток ускладнень при застосуванні стандартних методів остеосинтезу нерідко призводять до незадовільних результатів [3–5]. Крім того, існуючий стан справ щодо лікування поліфрактур стегнової кістки ускладнюється відсутністю у фахівців єдиних поглядів, котрі стосуються у першу чергу визначення тактики і техніки лікування даної категорії пацієнтів, про що свідчить проведений аналіз літературних джерел [6].

При лікуванні поліфрактур стегнової кістки надзвичайно актуальним є питання: застосовувати один фіксатор для оперативного з'єднання всіх кісткових фрагментів чи виконувати остеосинтез окремо у кожному анатомо-функціональному утворенні?

Метод інтрамедулярного остеосинтезу блокованими цвяхами дозволяє досягти досить стабільної фіксації уламків у правильному положенні, ранньої функціональної реабілітації, реалізації принципу безперервності імобілізації «якомога довше». При цьому повною мірою реалізуються потенційні остеорепаративні можливості: зберігається остеогенний шар окістя, міжвідламкова гематома та кровообіг у м'яких тканинах; інфекційні ризики зводяться до мінімуму.

Наразі немає єдиної думки стосовно остеосинтезу комбінації переломів проксимального або дистального та діафізарного відділів стегнової кістки [7].

Застосування методу блокованого інтрамедулярного остеосинтезу дозволяє покращити результати лікування хворих з поліфрактурами стегнової кістки порівняно з традиційними методами лікування (накістковий остеосинтез, остеосинтез за допомогою апаратів зовнішньої фіксації, неблокованих стержнів). Суттєво відрізняється програма медичної та фізичної реабілітації таких постраждалих, що безпосередньо відбивається на якості життя. Постраждалий, які були прооперовані за допомогою блокованого інтрамедулярного остеосинтезу, у ранньому

© Д.В. Власенко, В.О. Литовченко, Є.В. Гарячий, В.Г. Власенко, 2016



післяопераційному періоді починаючи з другої доби здійснювали дозоване навантаження на оперовану кінцівку; повністю навантажувати кінцівку можна у термін від 2 до 4 місяців залежно від рентгенологічних ознак зрощення [8].

Метою даної роботи було вивчення результатів лікування постраждалих з поліфрактурами стегнової кістки шляхом застосування блокуючого інтрамедулярного моноостеосинтезу.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням знаходилося 23 хворих з поліфрактурами стегнової кістки, остеосинтез яким був виконаний виключно інтрамедулярним блокуючим стержнем, які знаходились на стаціонарному лікуванні в травматологічному відділенні та відділенні політравми Харківської обласної клінічної лікарні – Центрі екстреної медичної допомоги та медицини катастроф. Усім постраждалим проводились загальноприйняті клінічні та лабораторно-інструментальні обстеження. Враховуючи високоенергетичний характер отриманих травм, переломи стегнової кістки вважали структурною складовою множинних і поєднаних пошкоджень. В прийнятно-діагностичному відділенні всі хворі були оглянуті суміжними спеціалістами: нейрохірургом, хірургом, щелепно-лицьовим хірургом, реаніматологом, терапевтом з використанням сучасних діагностичних технологій. Всі пацієнти лікувалися згідно принципів лікувально-хірургічної тактики «Damage control».

Хірургічна тактика щодо постраждалих полягала в одночасному остеосинтезі всіх кісткових уламків однією металоконструкцією – блокуючим інтрамедулярним стержнем, вид якого обирався індивідуально в кожному клінічному випадку. Слід зазначити, що блокуючий інтрамедулярний остеосинтез дозволяє реалізовувати як принцип шинування, так і принцип компресії кісткових відламків.

Підгрупу I даної групи склали дев'ять постраждалих з поліфрактурами стегнової кістки в діафізарному і проксимальному відділах, остеосинтез яким виконували блокованими інтрамедулярними стержнями. Хворим було виконано відповідно дев'ять оперативних втручань.

Шістьом хворим був виконаний блокувальний інтрамедулярний остеосинтез з використанням реконструктивного стержня, двом був застосований імплантат Gamma подовженої

версії, одній пацієнтці виконана фіксація переломів за допомогою стержня системи Fixion, що саморозширюється.

Одночасне пошкодження діафізарного та дистального відділів стегнової кістки було виявлено у 14 хворих (підгрупа II).

Вісьмох хворих було прооперовано з застосуванням дистального стегнового стержня при одночасному пошкодженні діафізу та виростків стегнової кістки, шести пацієнтам остеосинтез переломів був виконаний за допомогою інтрамедулярного блокованого стержня з застосуванням болтів-зтяжок.

Анатомо-функціональні результати лікування постраждалих з поліфрактурами стегнової кістки оцінювали за двома системами – за допомогою стандартів оцінки якості лікування пошкоджень і захворювань органів руху і опори, викладених в Наказі МОЗ України від 30.03.94 р. № 41 «Про регламентацію ортопедо-травматологічної допомоги в Україні» відповідно до змін, запропонованих А.В. Калашніковим, та системи оцінки якості лікування С.Д. Тумяна.

Нами також вивчалася якість життя хворих, яка, згідно визначенню ВООЗ, є інтегральною оцінкою фізичного, психічного і соціального функціонування хворого згідно його суб'єктивного відчуття. В процесі медико-фізичної реабілітації постраждалих з поліфрактурами стегнової кістки була визначена якість життя згідно системи EuroQol-5D. Оцінку проводили в терміни 3, 6 та 12 місяців.

**Результати та їх обговорення.** При оцінці результатів лікування хворих згідно рекомендацій МОЗ України одержано 86,4 % добрих і 13,6 % задовільних результатів. Оцінка результатів лікування за С.Д. Тумяном виявила 82,6 та 17,4 % результатів відповідно. Незадовільних результатів лікування не було.

Показники якості життя в процесі медико-фізичної реабілітації постраждалих з поліфрактурами стегнової кістки в терміни 3, 6 та 12 місяців склали 78,2; 86,9 та 86,9 % відповідно, тому можна констатувати той факт, що якість життя постраждалих з поліфрактурами стегнової кістки зберігає позитивну динаміку протягом всього періоду консолідації кісткових фрагментів і періоду реабілітації.

Цілком очевидно, що запропонована хірургічна тактика лікування поліфрактур стегнової кістки одним фіксатором (блокуючим

інтрамедулярним стержнем) є доцільною з точки зору біомеханіки та ефективною з точки зору клінічного застосування.

#### Висновки

Застосування блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу при лікуванні поліфрактур стегнової кістки дозволило отримати 82,6 % добрих та 17,4 % задовільних анатомо-

функціональних результатів при відсутності незадовільних результатів.

Якість життя постраждалих після моноостеосинтезу поліфрактур стегнової кістки в 86,9 % випадків повністю задовольняє пацієнтів протягом всього періоду реабілітації, в 13,1 % – лише частково та не залежить від терміну консолідації кісткових фрагментів.

#### Література

1. Карасев А.Г. Чрескостный остеосинтез по Илизарову при лечении больных с одновременными переломами бедра и голени / А.Г. Карасев // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2005. – № 1. – С. 8–11.
2. Ушаков С.А. Тактика лечения переломов бедренной кости у пациентов с политравмой / С.А. Ушаков, С.Ю. Лукин, Ю.В. Митрейкин // Гений ортопедии. – 2011. – № 3. – С. 17–22.
3. Поєднана торакоабдомінальна травма. Клініко-організаційні засади лікування постраждалих на ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги / С.О. Гур'єв, Г.В. Бондарчук, М.І. Покидько, В.М. Знахарчук. – Вінниця: ТОВ Фірма «Планер», 2007. – 167 с.
4. Сысенко Ю.М. Устройство для лечения переломов бедренной кости вертельной области / Ю.М. Сысенко, С.И. Швед, А.В. Каминский // Гений ортопедии. – 2000. – № 4. – С. 82–85.
5. Шишук В.Д. Совершенствование методов лечения при тяжелых автодорожных травмах / В.Д. Шишук // Вісник Сумського державного університету. Сер. Медицина. – 2010. – № 2. – С. 192–199.
6. Накостный компрессионно-динамический остеосинтез в лечении диафизарных переломов бедренной кости / В.И. Зоря, С.В. Новиков, Н.Н. Карчевный и др. // Хирургия, журнал имени Н.И. Пирогова. – 2009. – № 5. – С. 52–57.
7. Блокируемый остеосинтез при переломах длинных костей: опыт применения и результаты лечения / С.В. Сергеев, А.В. Джоджуа, Н.В. Загородний и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2005. – № 2. – С. 40–45.
8. Сучасний погляд на лікування множинних переломів стегнової кістки / В.О. Литовченко, Д.В. Власенко, Є.В. Гарячий та ін. // Медицина сьогодні і завтра. – 2012. – № 3–4. – С. 149–151.

#### **Д.В. Власенко, В.О. Литовченко, Е.В. Гарячий, В.Г. Власенко** ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНООСТЕОСИНТЕЗА ПОЛИФРАКТУР БЕДРЕННОЙ КОСТИ БЛОКИРОВАННЫМИ СТЕРЖНЯМИ

Клинические наблюдения за 23 больными с полифрактурами бедренной кости, которым фиксация обломков была осуществлена одной металлоконструкцией, а именно блокирующим интрамедулярным стержнем, показали, что предложенная технология хирургического лечения позволяет улучшить результаты. Нами получено 86,9 % хороших и 13,1 % удовлетворительных анатомо-функциональных результатов лечения пострадавших при отсутствии неудовлетворительных результатов.

**Ключевые слова:** полифрактура, бедренная кость, моноостеосинтез, блокирующий интрамедулярный остеосинтез, анатомо-функциональные образования.

#### **D.V. Vlasenko, V.O. Litovchenko, E.V. Garyachiy, V.G. Vlasenko** EFFICIENCY MONOOSTEOSYNTHESIS POLYFRACTURE FEMORAL LOCKED NAIL

Clinical observation of 23 patients with polyfracture femur fracture fixation, which was held one hardware, namely blocking intramedullary core showed that the technology of surgical treatment could improve outcomes and get hit 86.9% 13.1% good and satisfactory anatomical and functional results with no negative results. It is clear that the proposed surgical treatment in polyfracture femoral one lock (locking intramedullary nail) is reasonable in terms of biomechanics and effective in clinical application.

**Key words:** polyfracture, femur, monoosteosynthesis, locking intramedullary fixation, anatomical and functional education.

Поступила 23.02.16

УДК 616-001-031.14-08-036.8

*Д.В. Лапшин, М.І. Березка, В.О. Литовченко, І.І. Спесивий*

*Харківський національний медичний університет*

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ШКАЛ ЩОДО ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТУ ЛІКУВАННЯ У ПОСТРАЖДАЛИХ ІЗ ПОЛІТРАВМОЮ

Наведені дані щодо ефективності використання шкал ISS, ВПХ-П (МТ), АРАСНЕ-П і ВПХ-СП для прогнозування результату лікування у постраждалих із політравмою. За допомогою методів математичної статистики доведена найбільша ефективність використання шкали ISS. При цьому чутливість шкали склала 0,92, специфічність – 0,89, вірне прогнозування результату – 93 %.

**Ключові слова:** політравма, шкали оцінки тяжкості пошкоджень, шкали оцінки тяжкості стану.

Оцінка тяжкості ушкоджень і стану постраждалих має першочергове значення при виборі методів лікування і визначенні їх ефективності, а також при епідеміологічному вивченні цієї проблеми. Важливою також є можливість прогнозування результату травми та частоти розвитку інфекційних ускладнень.

**Матеріал і методи.** Методами математичної статистики проаналізовані дані щодо тяжкості травми й стану у постраждалих із політравмою. До пропорційної вибірки увійшло 226 пацієнтів (160 чоловіків і 66 жінок) із поєднаною травмою, що перебували на лікуванні у відділенні політравми КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» (м. Харків) в 2012–2015 рр.

Розподіл хворих за віком і статтю наведений в табл. 1, за локалізацією та типом поєднаності травм – в табл. 2.

Найчастіше переломи довгих кісток були поєднані з черепно-мозковими травмами (ЧМТ) – 28,3 %, досить часто також зустрічалися множинні скелетні травми (18,1 %) і скелетні травми, поєднані з торакальними та ЧМТ (11,9 %).

**Результати.** Дослідження проводилося з використанням шкал ISS, ВПХ-П (МТ), АРАСНЕ-П та ВПХ-СП.

Оскільки дотепер найбільш об'єктивним критерієм оцінки результату травми й лікування залишається експертиза, то для порівняння отриманих результатів використовували критерій, що відображає відсоток збігу оцінок тяжкості травми, одержаних за допо-

могою балів по вказаних шкалах з кінцевими експертними оцінками. Тяжкість ушкоджень і стан постраждалих при надходженні в лікарню оцінювали за наступними показниками: рівнем свідомості, ступенем порушення функції дихання, ступенем порушення гемодинаміки, обсягом анатомічних ушкоджень, передбачуваною крововтратою, механізмом травми, віком та супутніми хронічними захворюваннями.

Відповідно до вказаних критеріїв усі хворі були розподілені на три групи.

У групу I увійшли постраждалі з відносно неважкими поєднаними ушкодженнями, без розладів свідомості, дихання й гемодинаміки з передбачуваною вихідною крововтратою не більше 1000 мл. Стан їх розцінювався як середньої тяжкості, обсяг ушкоджень не становив загрози для життя.

Групу II склали постраждалі, обсяг ушкоджень у яких розцінювався як такий, що загрожує життю. У них відзначалися важкі ушкодження двох і більше анатомічних ділянок тіла з вихідною крововтратою від 1000 до 4000 мл, а стан розцінювався як важкий, з дихальною недостатністю й гемодинамічними порушеннями, що вимагало проведення ШВЛ, масивної інфузійно-трансфузійної терапії. Виживання цих хворих багато в чому залежало від своєчасної й правильної діагностики і лікування.

До групи III були віднесені постраждалі, стан яких оцінювався як вкрай важкий, іноді агональний або навіть близький до клінічної смерті, з вихідною крововтратою більше

© Д.В. Лапшин, М.І. Березка, В.О. Литовченко, І.І. Спесивий, 2016

Таблиця 1. Розподіл хворих за віком і статтю, абс. ч. (%)

Стать	Вік, років					Разом
	до 30	31–40	41–50	51–60	>60	
Чол.	50 (79,4)	42 (76,4)	30 (68,2)	19 (59,4)	19 (59,4)	160 (70,8)
Жін.	13 (20,6)	13 (23,6)	14 (31,8)	13 (40,6)	13 (40,6)	66 (29,2)
Разом	63 (27,9)	55 (24,3)	14 (31,8)	32 (14,2)	32 (14,2)	226 (100)

Таблиця 2. Розподіл хворих за локалізацією та типом поєднаності травм

Тип травм	Кількість хворих віком, років					Разом
	до 30	31–40	41–50	51–60	>60	
Множинна скелетна	5	13	10	8	5	41
ЧМТ + скелетна	20	11	14	10	9	64
ЧМТ + торакальна + скелетна	5	7	4	4	7	27
ЧМТ + абдомінальна + скелетна	1	1	1	1	0	4
ЧМТ + торакальна + абдомінальна + скелетна	2	6	3	0	2	13
ЧМТ + торакальна	5	7	4	5	0	21
ЧМТ + абдомінальна	5	1	1	0	0	7
ЧМТ + торакальна + абдомінальна	2	0	1	0	1	4
Торакальна + скелетна	2	1	1	0	1	5
Торакальна + абдомінальна	0	2	2	0	0	4
Абдомінальна + скелетна	3	0	1	2	0	6
ЧМТ + спінальна	4	0	2	1	0	7
ЧМТ + скелетна + спінальна	3	1	0	0	2	6
Спінальна + скелетна	3	4	0	0	3	10
Спінальна + абдомінальна + скелетна	1	1	0	0	2	4
Спінальна + торакальна + скелетна	1	0	0	1	0	2
ЧМТ + торакальна + абдомінальна + спінальна	1	0	0	0	0	1
Разом	63	55	44	32	32	226

4000 мл, що вимагало негайних реанімаційних заходів. Обсяг ушкоджень оцінювався як несумісний з життям.

#### Оцінка тяжкості травми у постраждалих за шкалою ISS

Відповідно до оцінки тяжкості травми по шкалі ISS усім 226 постраждалим були розраховані бали тяжкості ушкоджень. Середній бал для всієї групи склав 27,5, при цьому для групи постраждалих, що вижили, середній бал склав 20,4, а для групи померлих – 60,1. Загальна летальність склала 10,6 %.

Усі хворі у відповідності до тяжкості травми по шкалі ISS були розподілені на три групи: до 25 балів, від 25 до 40 і понад 40 балів. Статистичний аналіз підтвердив вірогідність виявлених відмінностей по вказаних трьох градаціях з високим порогом надійності (похибка <0,001).

На основі ретроспективного аналізу історій хвороби вказаних постраждалих було проведено порівняння даних по шкалі ISS і експертної оцінки. До складу експертів увійшли лікарі-спеціалісти хірурги, нейрохірурги, травматологи та анестезіологи-реаніматологи.

Надалі, зважаючи на те, що експертами при аналізі тяжкості травми й стану цієї групи пацієнтів був застосований поділ на три групи, нами постраждалі також були розподілені на три групи в залежності від кількості балів за шкалою ISS.

У групу I увійшли постраждалі з кількістю балів до 25. Середній бал у даній групі склав 15,4. Групу II склали постраждалі, ступінь тяжкості пошкоджень яких оцінювали в межах 25–40 балів, середній бал для них склав 31,5. У групу III увійшли постраждалі, ступінь тяжкості пошкоджень яких складав понад 40 балів, середній бал склав 59,5.

Розподіл постраждалих в залежності від балів тяжкості пошкоджень за шкалою ISS показаний в табл. 3.

Таким чином, у групі I летальних результатів не відзначалося, у групі II летальність склала 5 % і в групі III – 90,5 %.

Для оцінки ефективності шкали ISS при визначенні тяжкості травми постраждалих вивчали порівняльні дані, отримані експертами у цієї ж категорії постраждалих. При цьому було встановлено, що 105 постраждалих

Таблиця 3. Розподіл постраждалих із поєднаною травмою залежно від тяжкості пошкоджень за шкалою ISS ( $n=226$ ), абс. ч.

Група (балів)	Вживання (фактичне)	Летальність (фактична)	Усього
I (< 25)	105 (100)	–	105 (100)
II (25–40)	95 (95)	5 (5)	100 (100)
III (> 40)	2 (9,5)	19 (90,5)	21 (100)

(46,5 % від загальної кількості), які потрапили в групу I по шкалі ISS, з балами тяжкості ушкоджень до 25 також потрапили в групу I за експертною оцінкою, що склало 100 % збігів; із 100 постраждалих (44,2 % від загальної кількості), які потрапили в групу II по шкалі ISS з балами тяжкості від 25 до 40, 92 пацієнта (40,7 % від загальної кількості) віднесено до групи II за експертною оцінкою, що склало 92 % збігів у даній групі, а 8 постраждалих (3,5 % від загальної кількості) експертами були зараховані до групи III; з 21 (9,3 % від загальної кількості) постраждалого, які потрапили до групи III по шкалі ISS з балами тяжкості ушкоджень понад 40, усі були віднесені експертами до групи III, що склало 100 % збігів у даній групі.

Порівняння експертної оцінки й шкали ISS за допомогою таблиць спряженості показало статистично достовірну нерозрізненість між ними з дуже високим коефіцієнтом рангової кореляції (табл. 4). Значення статис-

Критерій  $\chi^2$  Пірсона склав 313,4771,  $df=2$ ,  $p=0,0000$ . Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена склав 0,741652,  $t=23,480$ ,  $p=0,0000$ . Коефіцієнт рангової кореляції склав 0,74652.

#### Оцінка тяжкості ушкоджень по шкалі ВПХ-П (МТ)

Середній бал по шкалі ВПХ-П (МТ) склав 8,2 (у діапазоні від 0,1 до 16,3), при цьому для хворих, що вижили (202 особи), він склав 5,2 (у діапазоні від 0,1 до 10,3), для померлих хворих (24 особи) – 23,5 (у діапазоні від 14,2 до 32,8).

Для визначення залежності летальності від тяжкості пошкоджень по вказаній шкалі усіх постраждалих було розділено на три групи. У групі з тяжкістю травми до 0,9 бала (група I) летальних випадків не було, у групі II постраждалих з балами тяжкості травми 1–12 летальність склала 2,3 %, в групі III з балами тяжкості травми понад 12 – 73,3 %.

У зв'язку з тим, що експертами при аналізі тяжкості травми і стану означеної групи

Таблиця 4. Таблиця спряженості шкали ISS і експертної оцінки ( $n=226$ )

Група по оцінці експертів	Група по шкалі ISS, балів (%)			Усього
	I (до 25)	II (25–40)	III (> 40)	
I	105 (46,5)	0 (0)	0 (0)	105 (46,5)
II	0 (0)	92 (40,7)	0 (0)	92 (40,7)
III	0 (0)	8 (3,5)	41 (18,2)	49 (21,7)
Разом	105 (46,5)	100 (44,2)	41 (18,2)	226 (100)

тичних критеріїв були наступними: критерій  $\chi^2$  Пірсона – 829,4205,  $df=4$ ,  $p=0,0000$ ; коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – 0,993028,  $T=178,90$ ,  $p=0,0000$ .

Дані результатів порівняння оцінки травми за шкалою ISS і фактичного результату наведені в табл. 5.

пацієнтів був застосований поділ на три групи, ми також розподілили постраждалих на три групи залежно від тяжкості травми за шкалою ВПХ-П (МТ). У групу I увійшли постраждалі (72 особи) з тяжкістю травми до 1 бала (середній бал – 0,72). Групу II склали постраждалі (130 осіб), ступінь тяжкості

Таблиця 5. Таблиця спряженості шкали ISS і результатів лікування

Група	Група по шкалі ISS, балів (%)			Усього
	I (до 25)	II (25–40)	III (>40)	
I (ті, що вижили)	105 (46,5)	95 (42,0)	2 (0,9)	202 (89,4)
II (ті, що померли)	0 (0)	5 (2,2)	19 (8,4)	24 (10,6)
Разом	105 (46,5)	100 (44,2)	21 (9,3)	226 (100)

Результати статистичного аналізу показали гарну прогностичну здатність шкали ISS.

ушкоджень яких оцінювався від 1 до 12 балів (середній бал – 4,8). У групу III увійшли по-

страждали (24 особи), ступінь тяжкості ушкоджень яких складав понад 12 балів (середній бал – 21,6), табл. 6.

відповідної групи за шкалою ВПХ-П (МТ) експерти також віднесли до групи III; один постраждалий (0,4 % від загальної кількості

Таблиця 6. Розподіл постраждалих із поєднаною травмою залежно від балів тяжкості ушкоджень по шкалі ВПХ-П (МТ) (n = 226), абс. ч. (%)

Група (балів)	Виживання (фактичне)	Летальність (фактична)	Усього
I (< 1)	67 (100)	–	67 (100)
II (1–12)	130 (96,3)	5 (3,7)	135 (100)
III (> 12)	5 (20,8)	19 (79,2)	24 (100)

Таким чином, у групі постраждалих I летальних результатів не спостерігалось, у групі II летальність склала 3,7 %, у групі III – 79,2 %.

Для оцінки ефективності даної шкали нами проведено порівняння даних шкали з даними, наданими експертами пацієнтам тієї ж групи.

Всі 67 постраждалих (29,7 % від загальної кількості пацієнтів), які потрапили до групи I за шкалою ВПХ-П (МТ), експертами також були віднесені до групи I, тобто зафіксовано 100 % збігів.

Із 135 постраждалих (59,7 % від загальної кількості), які потрапили до групи II за шкалою ВПХ-П (МТ), 92 особи (40,7 % від загальної кількості пацієнтів і 68,1 % від чисельності відповідної групи за шкалою ВПХ-П (МТ) експертами були віднесені до групи II; 38 (16,8 % від загальної кількості пацієнтів і 28,1 % від чисельності відповідної групи) за шкалою ВПХ-П (МТ) експертами також були віднесені до групи I; 5 (2,2 % від загальної кількості пацієнтів і 3,7 % від чисельності відповідної групи за шкалою ВПХ-П (МТ) – до групи III.

З 24 постраждалих (10,6 % від загальної кількості), які потрапили до групи III за шкалою ВПХ-П (МТ), 14 осіб (6,2 % від загальної кількості пацієнтів і 58,3 % від чисельності

пацієнтів і 4,2 % від чисельності відповідної групи за шкалою ВПХ-П (МТ) експертами був віднесений до групи I; 9 постраждалих (4,0 % від загальної кількості пацієнтів і 37,5 % від чисельності відповідної групи за шкалою ВПХ-П (МТ) експертами були віднесені до групи II.

Зіставлення експертної оцінки й шкали ВПХ-П (МТ) показало статистично достовірну нерозрізненість між ними з відносно високим коефіцієнтом рангової кореляції (табл. 7).

Значення статистичних критеріїв дорівнювали: критерій  $\chi^2$  Пірсона – 276,4644,  $df=4$ ,  $p=0,0000$ ; коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – 0,725469,  $T=22,385$ ,  $p=0,0000$ .

Для оцінки ефективності шкали ВПХ-П (МТ) був проведений порівняльний аналіз даних з реальними результатами. Дані порівняння прогнозу травми за шкалою ВПХ-П (МТ) і фактичного результату наведені в табл. 8.

Результати статистичного аналізу показали досить гарну прогностичну спроможність шкали ВПХ-П (МТ).

#### Оцінка тяжкості стану постраждалих по шкалі АРАСНЕ-II

Середній бал по шкалі АРАСНЕ-II для всієї групи склав 17,5 (в діапазоні від 1 до 34), при цьому для групи постраждалих, що

Таблиця 7. Таблиці спряженості шкали ВПХ-П (МТ) і експертної оцінки (n=226)

Група по оцінці експертів	Група по шкалі ВПХ-П (МТ), балів (%)			
	I (до 1)	II (1–12)	III (> 12)	Усього
I	67 (29,7)	38 (16,8)	1 (0,4)	106 (46,9)
II	0 (0)	92 (40,7)	9 (4,0)	101 (44,7)
III	0 (0)	5 (2,2)	14 (6,2)	19 (8,4)
Разом	67 (29,7)	135 (59,7)	24 (10,6)	226 (100)

Таблиця 8. Таблиця спряженості шкали ВПХ-П (МТ) і результатів лікування

Результат	Група по шкалі ВПХ-П (МТ), балів (%)			
	I (до 1)	II (1–12)	III (> 12)	Усього
I (ті, що вижили)	67 (29,7)	130 (57,5)	5 (2,2)	202 (89,4)
II (ті, що померли)	0 (0)	5 (2,2)	19 (8,4)	24 (10,6)
Разом	67 (29,7)	135 (59,7)	24 (10,6)	226 (100)

вижили, він склав 12 (в діапазоні від 1 до 23), для групи померлих – 24,5 (в діапазоні від 15 до 34). Загальна летальність склала 10,6 %.

Для визначення залежності летальності від тяжкості стану постраждалих, що визначається за шкалою АРАСНЕ-II, усі постраждали були розділені на три групи – до 11 балів, від 12 до 20 і 21 бал і вище. Статистичний аналіз підтвердив вірогідність отриманих результатів ( $p < 0,001$ ).

Розподіл постраждалих в залежності від балів тяжкості стану по шкалі АРАСНЕ-II презентовано в табл. 9.

Таким чином, у групі постраждалих I летальності не було, у групі II летальність складала 9,8 %, у групі III – 56,3 %.

Для оцінки ефективності даної шкали при визначенні тяжкості стану постраждалих був проведений аналіз порівняльних даних, отриманих експертами у цієї ж категорії постраждалих. При цьому було встановлено наступне.

Із 133 постраждалих, які потрапили до групи I за шкалою АРАСНЕ-II, 101 особа (44,7 % від загальної кількості обстежуваних пацієнтів) також потрапила в групу I за експертною оцінкою, що склало 75,9 % збігів; 30 постраждалих (13,3 % від загальної кількості і 22,6 % від кількості пацієнтів даної групи) експертами були віднесені до групи II, та 2 постраждалих (0,9 % від загальної кількості і 1,5 % від кількості пацієнтів даної групи) експертами були віднесені до групи III.

Із 61 постраждалого, який потрапив до групи II за шкалою АРАСНЕ-II, 31 особа (13,7 % від загальної кількості) експертами також була віднесена до групи II, що склало 50 % збігів, 17 постраждалих (7,5 % від загальної кількості і 27,9 % від кількості пацієнтів даної групи) експерти віднесли до групи I та 13 постраждалих (5,7 % від загальної кількості і 21,3 % від кількості пацієнтів даної групи) – до групи III.

Із 32 постраждалих, які потрапили до групи III за шкалою АРАСНЕ-II, 27 (11,9 % від загальної кількості) потрапили до цієї ж групи і за експертною оцінкою, що склало 84,4 % збігів у даній групі, один постраждалий (0,4 % від загальної кількості) експертами був віднесений до групи I та 4 постраждалих (1,8 % від загальної кількості) – до групи II.

Порівняння експертної оцінки й шкали АРАСНЕ-II за допомогою таблиць спряженості показало статистично достовірну нерозрізненість між ними з відносно високим коефіцієнтом рангової кореляції (табл. 10).

Значення статистичних критеріїв: критерій  $\chi^2$  Пірсона – 313,1483,  $df=4$ ,  $p=0,0000$ ; коефіцієнт рангової кореляції – 0,710461,  $t=21,440$ ,  $p=0,0000$ .

Дані порівняння прогнозу травми за шкалою АРАСНЕ-II і фактичного результату наведені в табл. 11.

Значення статистичних критеріїв:  $\chi^2$  Пірсона – 230,8324,  $df=2$ ,  $p=0,0000$ ; коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – 0,614545,  $t=19,421$ ,  $p=0,0000$ .

Таблиця 9. Розподіл постраждалих із поєднаною травмою залежно від тяжкості стану по шкалі АРАСНЕ-II ( $n=226$ ), абс. ч. (%)

Група (балів)	Виживання (фактичне)	Летальність (фактична)	Усього
I (< 11)	133 (100)	–	133 (100)
II (12–20)	55 (90,2)	6 (9,8)	61 (100)
III (> 21)	14 (43,7)	18 (56,3)	32 (100)

Таблиця 10. Таблиця спряженості шкали АРАСНЕ-II і експертної оцінки ( $n=226$ )

Група по оцінці експертів	Групи по шкалі АРАСНЕ-II, балів (%)			
	I (< 11)	II (12–20)	III (> 21)	Усього
I	101 (44,7)	30 (13,3)	2 (0,9)	133 (58,9)
II	17 (7,5)	31 (13,7)	13 (5,7)	61 (27,0)
III	1 (0,4)	4 (1,8)	27 (12,2)	32 (18,8)
Разом	119 (52,7)	65 (28,7)	42 (18,6)	226 (100)

Таблиця 11. Таблиця спряженості шкали АРАСНЕ-II з реальними результатами ( $n=226$ )

Група	Групи по шкалі АРАСНЕ-II, балів (%)			
	I (< 11)	II (12–20)	III (> 21)	Усього
I (ті, що вижили)	133 (58,8)	55 (24,3)	14 (6,2)	202 (89,4)
II (ті, що померли)	0 (0)	6 (2,6)	18 (8,0)	24 (10,6)
Разом	133 (58,8)	61 (27,0)	32 (14,2)	226 (100)

Результати статистичного аналізу показали в цілому гарну прогностичну здатність шкали АРАСНЕ-II. Коефіцієнт рангової кореляції дорівнював 0,61.

#### Оцінка тяжкості стану постраждалих по шкалі ВПХ-СП

Середній бал тяжкості стану по шкалі ВПХ-СП для всієї групи постраждалих склав 27,5 (в діапазоні від 12 до 67), при цьому для групи хворих, що вижили, він склав 21,5 (в діапазоні від 12 до 36), для групи померлих хворих – 45,5 (в діапазоні від 27 до 67).

Для визначення залежності летальності від тяжкості стану по шкалі ВПХ-СП усі постраждалі були розділені на три групи.

У групі I з балами тяжкості 12–21 смертельних випадків не було, у групі постраждалих з балами 22–32 летальність складала 9,2 % і в групі з балами понад 33 – 72,9 %.

Розподіл 226 постраждалих в залежності від тяжкості стану за шкалою ВПХ-СП представлено в табл. 12.

Таким чином, у групі постраждалих I летальність складала 0 %, у групі II – 5,0 % і в групі III – 62,1 %.

Для оцінки ефективності даної шкали при визначенні тяжкості стану постраждалих було проведено порівняння даних, отриманих експертами у цієї ж категорії постраждалих.

Усі 76 постраждалих (33,6 % від загальної кількості), які потрапили в групу I за шкалою ВПХ-СП, експертами також були віднесені до групи I, що склало 100 % збігів.

Із 121 постраждалих (53,6 % від загальної кількості), які потрапили до групи II за шкалою ВПХ-СП, 86 (38,1 % від загальної кількості) експертами також були віднесені до групи II, що склало 71,7 % збігів у даній групі, 31 постраждалих (13,7 % від загальної кількості) експертами був віднесений до групи I та 4 постраждалих (1,8 % від загальної кількості), які потрапили в групу II за шкалою ВПХ-СП, експертами були віднесені до групи III.

З 29 постраждалих (12,8 % від загальної кількості), які потрапили до групи III за цією шкалою, 25 (11,1 %) потрапили до групи III і за експертною оцінкою, що склало 86,2 % збігів у даній групі, один постраждалих (0,4 % від загальної кількості) експертами був віднесений до групи I, 3 постраждалих (1,3 % від загальної кількості) – до групи II.

Порівняння експертної оцінки й шкали ВПХ-СП за допомогою таблиць спряженості довело статистично достовірну нерозрізненість між ними з досить низьким коефіцієнтом рангової кореляції (0,621849), табл. 13.

Значення статистичних критеріїв: критерій  $\chi^2$  Пірсона – 241,9186,  $df=4$ ,  $p=0,0000$ ; коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – 0,621849,  $t=18,255$ ,  $p=0,0000$ .

Для оцінки ефективності шкали ВПХ-СП було проведено зіставлення даних шкали з фактичним результатом, що знайшло відображення в табл. 14.

Таблиця 12. Розподіл постраждалих із поєднаною травмою залежно від тяжкості ушкоджень по шкалі ВПХ-СП ( $n=226$ ), абс. ч. (%)

Група (балів)	Виживання (фактичне)	Летальність (фактична)	Усього
I (< 21)	76 (100)	–	76 (100)
II (22–32)	115 (95,0)	6 (5,0)	121 (100)
III (> 33)	11 (37,9)	18 (62,1)	29 (100)

Таблиця 13. Таблиця спряженості шкали ВПХ-СП з експертною оцінкою ( $n=226$ )

Група по оцінці експертів	Групи по шкалі ВПХ-СП, балів (%)			Усього
	I (< 20 балів)	II (21–31)	III (> 31)	
I	76 (33,6)	31 (13,7)	1 (0,4)	108 (47,8)
II	0 (0)	86 (38,1)	3 (1,3)	89 (39,4)
III	0 (0)	4 (1,8)	25 (11,1)	29 (12,8)
Разом	76 (33,6)	121 (53,6)	29 (12,8)	226 (100)

Таблиця 14. Таблиця спряженості шкали ВПХ-СП з реальними результатами ( $n=226$ )

Група	Групи по шкалі ВПХ-СП, балів (%)			Усього
	I (< 21)	II (21–31)	III (> 31)	
I (ті, що вижили)	76 (33,6)	115 (50,9)	11 (4,9)	202 (89,4)
II (ті, що померли)	0 (0)	6 (2,7)	18 (7,9)	24 (10,6)
Разом	76 (33,6)	121 (53,5)	29 (12,8)	226 (100)



Значення статистичних критеріїв: критерій  $\chi^2$  Пірсона – 168,4185,  $df=2$ ,  $p=0,0000$ ; коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – 0,561521,  $t=14,532$ ,  $p=0,0000$ .

Отже, результати статистичного аналізу показали відносно добру прогностичну спроможність шкали ВПХ-СП (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена дорівнює 0,56).

#### Висновки

1. Оцінка за шкалою ISS є дуже близькою до експертної ( $\chi^2$  Пірсона 829,4205; коефіцієнт кореляції Спірмена – 0,993028).

2. Результати статистичного аналізу шкали ISS свідчать, що ця шкала з високою вірогідністю прогнозує результат виживання/летальності у постраждалих із поєднаною травмою (коефіцієнт кореляції Спірмена – 0,7416522).

3. Шкала ВПХ-П (МТ) по своїй оцінці значно гірше корелює з експертною оцінкою, ніж шкала ISS ( $\chi^2$  Пірсона – 276,4644; коефіцієнт кореляції Спірмена – 0,725469), хоча достатньо вірогідно прогнозує результат виживання/летальності (коефіцієнт кореляції Спірмена – 0,732095).

4. Шкала АРАСНЕ-II за своєю оцінкою корелює з експертною оцінкою краще, ніж шкала ВПХ-П (МТ), але гірше, ніж шкала ISS ( $\chi^2$  Пірсона – 313,1483; коефіцієнт кореляції

Спірмена – 0,710461), хоча досить вірогідно прогнозує результат виживання/летальності (коефіцієнт кореляції Спірмена – 0,614545).

5. Застосування шкали АРАСНЕ-II з метою прогнозування результату травми в першу добу з моменту надходження постраждалого до стаціонара є недоцільним, оскільки вона заснована на фізіологічних критеріях, а зміни цих критеріїв відбуваються в більш віддалені терміни після травми.

6. Шкала ВПХ-СП по своїй оцінці гірше за інші вказані шкали корелює з експертною оцінкою ( $\chi^2$  Пірсона – 241,9186; коефіцієнт кореляції Спірмена – 0,621849) і відносно вірогідно передбачає виживання/летальність у постраждалих із поєднаною травмою (коефіцієнт кореляції Спірмена – 0,561521).

7. При аналізі летальності виявлено достовірну кореляцію між балами по шкалі ВПХ-СП і термінами настання смерті тільки в першу добу з моменту надходження, в подальші строки кореляція не достовірна.

Таким чином, порівняльна оцінка шкал щодо прогнозування результату лікування постраждалих із політравмою засвідчила найбільшу ефективність шкали ISS. При цьому чутливість шкали склала 0,92, специфічність – 0,89, вірне прогнозування результату – 93 %.

*Д.В. Лапшин, Н.И. Березка, В.А. Литовченко, И.И. Спесивый*

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ШКАЛ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Представлены данные, касающиеся эффективности использования шкал ISS, ВПХ-П (МТ), АРАСНЕ-II и ВПХ-СП для прогнозирования результатов лечения у пострадавших с политравмой. С помощью методов математической статистики доказана наибольшая эффективность использования шкалы ISS. При этом чувствительность шкалы составила 0,92; специфичность – 0,89, правильное прогнозирование результата – 93 %.

**Ключевые слова:** политравма, шкалы оценки тяжести поврежденных, шкалы оценки тяжести состояния.

*D.V. Lapshyn, M.I. Berezka, V.O. Lytovchenko, I.I. Spesyvuy*

#### COMPARATIVE EVALUATION OF SCALES FOR TREATMENT RESULTS PREDICTION IN POLYTRAUMA VICTIMS

The article presents the results of effectiveness of the scales ISS, ВПХ-П (МТ), АРАСНЕ-II and ВПХ-СП for prediction of treatment results in polytrauma victims. The greatest efficiency of scale ISS is proved with the help of mathematical statistics. The sensitivity of the scale was 0,92; specificity – 0,89; correct prediction of the result – 93 %.

**Key words:** polytrauma, evaluation scale of the injury severity, evaluation scale of the victim condition severity.

*Поступила 13.01.16*

## СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.31-089.23-036.8

*І.В. Янішен**Харківський національний медичний університет***АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ФАКТОРІВ, ЯКІ ВИЗНАЧАЮТЬ ЯКІСТЬ ОРТОПЕДИЧНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ КОНСТРУКЦІЙ**

На основі вивчення клініко-технологічної якості ортопедичних конструкцій зубних протезів із матеріалів вітчизняного виробництва, що здійснено за комплексною програмою, виконано аналіз кореляційних взаємозв'язків між факторами, що визначають якість ортопедичних конструкцій, та доведено, що якість штучних коронок у ранньому періоді клінічної експлуатації залежить від рівня забезпеченості лікарями ортопедами-стоматологами, зуботехнічних лабораторій – зубними техніками. Для мостоподібних протезів у ранньому періоді їх клінічної експлуатації найбільш значущим виявився вплив кваліфікації лікарів ортопедів-стоматологів. І у ранньому, і у віддаленому періодах клінічної експлуатації якість пластинкових протезів залежить від кваліфікації персоналу, конструкції протезу та технічного оснащення зуботехнічної лабораторії. Якість бюгельних протезів у більшій мірі визначається кваліфікацією зубних техніків, ніж кваліфікацією лікарів ортопедів-стоматологів.

**Ключові слова:** ортопедичні конструкції зубних протезів, якість протезів, багатфакторний аналіз.

Основним напрямом розвитку сучасної стоматології є підвищення ефективності ортопедичного лікування стоматологічних хворих, однак ні профілактичні заходи, ні розробка нових матеріалів, ні вдосконалення існуючих методів і підходів до лікування не зменшили відсоток населення, що потребує заміщення дефектів зубних рядів чи повторного протезування. Як свідчать дані наукової літератури, потреба населення України в ортопедичній стоматологічній допомозі становить близько 94 %, а потреба у виготовленні незнімних конструкцій зубних протезів – до 70–80 % від загальної кількості пацієнтів, які звернулися до стоматолога [1–3].

Детальний аналіз потреби в ортопедичній допомозі в Україні, проведений В.А. Лабунцом [1, 2], підтвердив переважання включених дефектів зубних рядів (у бокових ділянках – 64,9 %, у фронтальній ділянці – 6,0 %) над кінцевими дефектами зубних рядів. Але незважаючи на постійне вдосконалення клінічних методик і технологічних процесів, відсоток передчасної заміни ортопедичних

конструкцій зубних протезів через ускладнення і непридатність їх до використання залишається високим [4, 5]. Підвищення якості ортопедичного лікування є особливо важливим в умовах високої поширеності стоматологічних захворювань, що призводить до втрати зубів [3]. Разом з цим, підвищуються і вимоги до якості протезів, які обумовлені як технологією виготовлення та конструкційними матеріалами, так і естетичними властивостями, а також довготривалістю забезпечення функції ортопедичної конструкції [2].

Мета дослідження полягала в аналізі кореляційних взаємозв'язків між організаційно-технологічними факторами, що можуть впливати на якість ортопедичних конструкцій.

**Матеріал і методи.** Для вивчення клініко-технологічної якості ортопедичних конструкцій зубних протезів із матеріалів вітчизняного виробництва відбирали наступні види протезів: 20329 штучних коронок (пластмасові – 13304 од; комбіновані по Белкіну, Бородюку, Ахметову – 7025 од.), 15621 мостоподібний протез (пластмасових – 9789 од.;

© І.В. Янішен, 2016

комбінованих – 5832 од.), 23538 пластинкових протезів (часткових – 11340 од., повних – 12190 од.) та 8903 бюгельних (з фіксуючими елементами у вигляді кламерів системи Нея – 7100 од. і з замковою фіксацією – 1803 од.). Критеріями оцінки якості конструкцій зубних протезів у ранньому (до 24 міс клінічної експлуатації) та віддаленому (понад 24 міс клінічної експлуатації) періодах вибрані наступні ознаки: зміна кольору, наявність тріщин, розцементування, поломка конструкції, порушення її форми через стирання, тріщини базису, порушення фіксації знімних протезів. Формою інформаційного забезпечення дослідження стали результати експертної оцінки, що виконана по картах амбулаторного пацієнта (ф.043/о) 10 лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) Харківської області: загальна кількість проаналізованих конструкцій зубних протезів – 68391 од.; загальна кількість лікарів ортопедів-стоматологів – 75, зубних техніків – 103.

В ході дослідження враховано основні закономірності щодо структури ортопедичних конструкцій, впливу кваліфікації лікарів і зубних техніків на частоту і характер зниження якості конструкцій на етапах їх клінічної експлуатації. Для кожної із конструкцій зубних протезів по визначених індикаторах оцінки якості розраховано абсолютні та відносні показники, зокрема показник частот для кожної із ознак зниження якості (у відсотках до загальної кількості даного виду ортопедичної конструкції  $[(P \pm m) \%]$ ), а по кожному виду зубних протезів визначено індекс клініко-технологічної якості конструкції (співвідношення кількості конструкцій зі зниженою якістю до загальної кількості ознак зниження їх якості –  $I_{ТЯ}$ ); також по кожному із видів зубних протезів розраховано рівень

експлуатаційної якості конструкції (питома вага зубних протезів, придатних для клінічної експлуатації).

З метою вивчення впливу окремих факторів, причин та умов, значущих для забезпечення якості конструкцій, визначено та обґрунтовано основні показники кореляційного аналізу (рангової та лінійної кореляції). Кореляційні взаємозв'язки визначено згідно з формулами [5, 6]

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times \sum d_y^2}}$$

$$m_\rho = \frac{1 - \rho}{\sqrt{n}}$$

де  $r_{xy}$  – коефіцієнт лінійної кореляції;  $d_x$  – відхилення значення по координаті  $x$ ;  $d_y$  – відхилення значення по координаті  $y$ ;  $m_\rho$  – середня похибка показника кореляції;  $\rho$  – коефіцієнт кореляції;  $n$  – кількість спостережень.

У дослідженні застосовано відомі та широко вживані клініко-статистичні та клініко-інформаційні методи: кількісний аналіз, експертна оцінка; зокрема варіаційна статистика [7, 8], імовірнісний розподіл ознак з оцінкою достовірності одержаних результатів [9].

**Результати та їх обговорення.** Клініко-популяційний аналіз причин зниження якості ортопедичних конструкцій дозволив виявити низку впливових факторів. З'ясовано, що вплив цих факторів у ранньому та віддаленому періодах різниться (рис. 1). Так, у ранньому періоді клінічної експлуатації визначальними факторами якості конструкцій є структура кадрового забезпечення лікарями стоматологічних поліклінік, зокрема індекс кадрового забезпечення ( $F_9$ :  $КС=0,727$ ) та питома вага ортопедів-стоматологів 1-ї квалі-

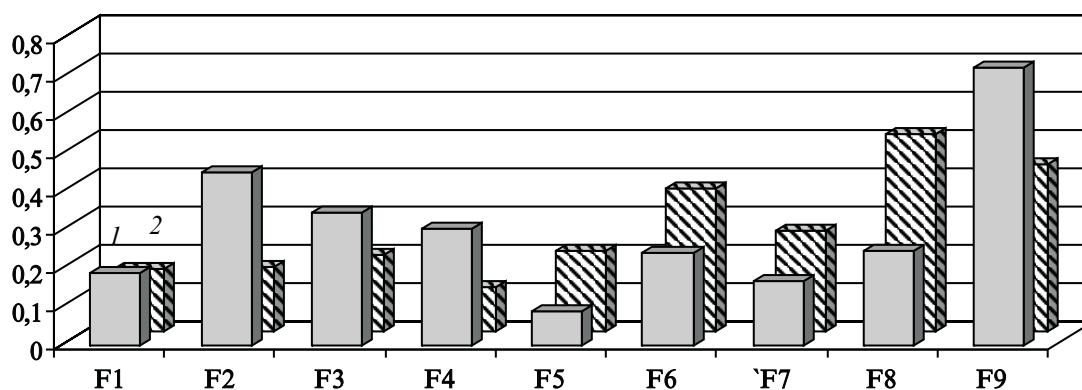


Рис. 1. Коефіцієнти системоутворення факторів: вплив на якість конструкції у ранньому (1) та віддаленому (2) періодах

фікаційної категорії (F2:  $KC=0,453$ ), тоді як у віддаленому періоді найбільш впливовий фактор – кваліфікація зубних техніків: питома вага зубних техніків без кваліфікаційної категорії (F8:  $KC=0,517$ );  $KC$  – кваліфікація стоматолога.

Оскільки на якість ортопедичних конструкцій можуть впливати різні фактори, провели багатфакторний кореляційний аналіз (метод парної кореляції по Спірмену) для кожного виду конструкцій (таблиця).

*Корелограма взаємозв'язків якості ортопедичних конструкцій на етапах їх клінічної експлуатації*

Види ортопедичних конструкцій	Період	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>	F <sub>6</sub>	F <sub>7</sub>	F <sub>8</sub>	F <sub>9</sub>
Коронки	Р	0,143	0,008	0,325	0,099	0,120	0,325	-0,067	-0,203	0,437
	В	0,122	-0,284	0,451	-0,016	0,216	0,300	-0,039	-0,402	0,783
Мостоподібні протези	Р	-0,085	-0,918	0,665	0,435	-0,077	0,073	-0,029	0,019	0,814
	В	0,108	-0,199	0,116	-0,056	0,372	0,617	0,293	-0,815	0,193
Знімні пластинкові протези	Р	0,233	-0,378	0,108	-0,513	-0,016	-0,256	-0,185	0,281	0,799
	В	-0,051	0,006	0,164	0,162	-0,039	0,139	-0,011	-0,272	0,503
Бюгельні протези	Р	-0,306	-0,509	0,295	0,179	-0,152	-0,313	-0,400	0,492	0,859
	В	0,370	-0,188	-0,066	-0,221	0,211	0,440	0,704	-0,580	-0,256
КС	Р	0,192	0,453	0,348	0,307	0,091	0,242	0,170	0,249	0,727
	В	0,163	0,169	0,199	0,114	0,210	0,374	0,262	0,517	0,434

*Примітка.* Умовні позначення: Р – ранній період клінічної експлуатації; В – віддалений період. F<sub>1</sub> – питома вага ортопедів-стоматологів вищої кваліфікаційної категорії; F<sub>2</sub> – питома вага ортопедів-стоматологів 1-ї кваліфікаційної категорії; F<sub>3</sub> – питома вага ортопедів-стоматологів 2-ї кваліфікаційної категорії; F<sub>4</sub> – питома вага ортопедів-стоматологів без кваліфікаційної категорії; F<sub>5</sub> – питома вага зубних техніків вищої кваліфікаційної категорії; F<sub>6</sub> – питома вага зубних техніків 1-ї кваліфікаційної категорії; F<sub>7</sub> – питома вага зубних техніків 2-ї кваліфікаційної категорії; F<sub>8</sub> – питома вага зубних техніків без кваліфікаційної категорії; F<sub>9</sub> – індекс кадрового забезпечення (лікарі / зубні техніки); I<sub>Тя</sub> – індекс технологічної якості лікування.

Для забезпечення якості коронок у ранньому періоді найбільш значущим є рівень забезпеченості ЛПЗ лікарями ортопедоми-стоматологами 2-ї (та більш високої) кваліфікаційної категорії (F<sub>3</sub>:  $r_{xy}=-0,325$ ) та зубними техніками 1-ї кваліфікаційної категорії, а у віддаленому періоді виявлено зворотний середньої сили взаємозв'язок з питоною вагою зубних техніків без категорії (F<sub>6</sub>:  $r_{xy}=-0,402$ ). Щодо мостоподібних протезів у ранньому періоді їхньої клінічної експлуатації, найбільш значущим фактором є кваліфікація лікаря ортопедоми-стоматолога, зокрема F<sub>2</sub> ( $r_{xy}=-0,918$ ), F<sub>3</sub> ( $r_{xy}=+0,665$ ), F<sub>4</sub> ( $r_{xy}=+0,435$ ).

Дещо інші закономірності виявлені для знімних пластинкових протезів, а саме F<sub>2</sub> ( $r_{xy}=-0,378$ ), F<sub>4</sub> ( $r_{xy}=-0,513$ ), F<sub>6</sub> ( $r_{xy}=-0,256$ ). Слід зазначити, що якість бюгельних протезів у більшій мірі визначається кваліфікацією зуб-

них техніків F<sub>7</sub> ( $r_{xy}=-0,400$ ), F<sub>8</sub> ( $r_{xy}=+0,482$ ), ніж кваліфікацією лікарів ортопедів-стоматологів F<sub>2</sub> ( $r_{xy}=-0,509$ ). Як продемонстровано на корелограмі взаємозв'язків індексу технологічної якості (рис. 2), найбільш значущим фактором якості виготовлення ортопедичних конструкцій зубних протезів є структура медичного персоналу ортопедичного відділення та його кваліфікація.

При цьому, незалежно від вказаних факторів, клінічна експлуатація ортопедичних

конструкцій відзначається зниженням їх якості, що не можна пояснити кваліфікацією персоналу, та потребує більш детального вивчення з позицій стоматологічного матеріалознавства та технології виготовлення зубних протезів.

### Висновки

1. Якість штучних коронок у ранньому періоді клінічної експлуатації залежить від рівня забезпеченості лікарями ортопедоми-стоматологами 2-ї (та вище) кваліфікаційної категорії (F<sub>3</sub>:  $r_{xy}=-0,325$ ), а зуботехнічних лабораторій – зубними техніками 1-ї кваліфікаційної категорії; у віддаленому періоді виявлено зворотний середньої сили взаємозв'язок з питоною вагою зубних техніків без категорії (F<sub>6</sub>:  $r_{xy}=-0,402$ ) та якістю ортопедичної конструкції.

2. Для мостоподібних протезів у ранньому періоді їхньої клінічної експлуатації найбільш

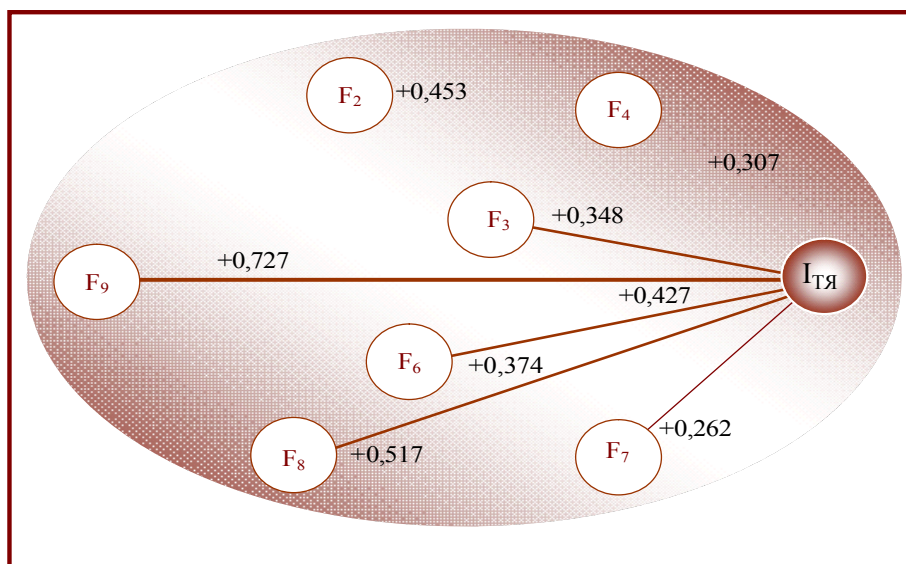


Рис. 2. Кореляційні взаємозв'язки між індексом технологічної якості та організаційно-технологічними факторами: F<sub>1</sub> – F<sub>9</sub> – див. під рис. 1; ІТЯ – індекс технологічної якості лікування

значущим виявився вплив кваліфікації лікарів ортопедів-стоматологів, зокрема F<sub>2</sub> ( $r_{xy}=-0,918$ ), F<sub>3</sub> ( $r_{xy}=+0,665$ ), F<sub>4</sub> ( $r_{xy}=+0,435$ ).

3. І в ранньому, і у віддаленому періодах клінічної експлуатації якість пластиночкових протезів залежить від кваліфікації персоналу, конструкції протезу та технічного оснащення зуботехнічної лабораторії: F<sub>2</sub> ( $r_{xy}=-0,378$ ), F<sub>4</sub> ( $r_{xy}=-0,513$ ), F<sub>6</sub> ( $r_{xy}=-0,256$ ).

4. Якість бюгельних протезів у більшій мірі визначається кваліфікацією зубних техніків F<sub>7</sub> ( $r_{xy}=-0,400$ ), F<sub>8</sub> ( $r_{xy}=+0,482$ ), ніж кваліфікацією лікарів ортопедів-стоматологів F<sub>2</sub> ( $r_{xy}=-0,509$ ).

**Перспективи подальших досліджень** – поліпшення якості ортопедичних конструкцій і клініко-технологічних факторів лікування.

## Література

1. *Лабунец В.А.* Повозрастной характер распространенности дефектов зубных рядов и дефектов коронковой части зубов, требующих ортопедического лечения у лиц молодого возраста / В.А. Лабунец, Т.В. Диева, О.В. Лабунец // Одесский медицинский журнал. – 2012. – № 4 (132). – С. 47–50.
2. *Лабунец В.А.* Уровень удовлетворенности лиц молодого возраста в основных видах зубных протезов / В.А. Лабунец, М.С. Куликов, Т.В. Диева // Современная стоматология. – 2013. – № 3. – С. 130–132.
3. *Павленко О.В.* Шляхи формування системи надання стоматологічної допомоги населенню України : Дискусія / О.В. Павленко, О.М. Вахненко // Современная стоматология. – 2013. – № 4. – С. 180–181.
4. *Біда В.І.* Сучасні погляди на етіологічні фактори та патогенез рецесії ясенного краю при протезуванні незнімними конструкціями зубних протезів / В.І. Біда, І.І. Паливода // Дентальные технологии. – 2009. – № 4 (43). – С. 30–33.
5. *Коринко Р.О.* Прикладные программы для статистического анализа результатов медицинского эксперимента / Р.О. Коринко. – Санкт-Петербург: Наука, 2001. – 420 с.
6. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – Москва: Медицина, 1990. – 384 с.
7. *Лищук В.А.* Информатизация клинической медицине / В.А. Лищук // Клин. информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 7–13.
8. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / заг. ред. В.М. Москаленко, Ю.В. Вороненко. – Тернопіль, 2002. – С. 50–75.

9. Ледошук Б.О. Проблеми систематичних і випадкових помилок під час планування та виконання наукових досліджень / Б.О. Ледошук, Н.К. Троцюк // Демографічна та медична статистика у XXI столітті: Матеріали конференції. – К., 2004. – С. 121–124.

10. Рожнова Н.В. Адсорбція мікробів смешанной слюны различными ортопедическими материалами / Н.В. Рожнова, В.А. Лабунец, В.Е. Завадский // Вісник стоматології. – 2011. – № 1. – С. 66–69.

**И.В. Янишен**

#### **АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ КАЧЕСТВО ОРТОПЕДИЧЕСКИХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ**

На основе изучения клинико-технологического качества ортопедических конструкций зубных протезов из материалов отечественного производства, осуществленного по комплексной программе, выполнен анализ корреляционных взаимосвязей между факторами, определяющими качество ортопедических конструкций, и доказано, что качество искусственных коронок в раннем периоде клинической эксплуатации зависит от уровня обеспеченности врачами ортопедами-стоматологами, зуботехнических лабораторий – зубными техниками. Для мостовидных протезов в раннем периоде их клинической эксплуатации наиболее значимым оказалось влияние квалификации врачей ортопедов-стоматологов. Как в раннем, так и в отдаленном периодах клинической эксплуатации качество пластиночных протезов зависит от квалификации персонала, конструкции протеза и технического оснащения зуботехнической лаборатории. Качество бюгельных протезов в большей степени определяется квалификацией зубных техников, чем квалификацией врачей ортопедов-стоматологов.

**Ключевые слова:** ортопедические конструкции зубных протезов, качество протезов, многофакторный анализ.

**I.V. Janishen**

#### **ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP FACTORS WHICH DETERMINED THE QUALITY OF ORTHOPEDIC DENTAL CONSTRUCTIONS**

The based on a study of clinical and technological quality of orthopedic constructions of dentures from the domestic production materials, implemented by complex program: appear with analysis of correlations relationship between determining factors of quality orthopedic constructions and proved the following: the quality of artificial crowns in early clinical operation depends on the number of dentists-orthopedist, in dental laboratories – the dental technicians. For bridges in the early period of their clinical exploitation depends on the dentists-orthopedist qualification. The quality of laminar prostheses (in early, and late periods of clinical use) depends on the staff qualifications, prosthesis design and technical equipment of the laboratory removable partial dentures. Quality is largely determined by dental technicians qualified than dentists qualifications.

**Key words:** orthopedic construction of dentures, quality of dentures, multi-factor analysis.

*Поступила 12.02.16*

## ІСТОРІЯ ТЕРМІНА

УДК 616-092(091)

**В.Е. Ещенко***Харьковский национальный медицинский университет***ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ  
(К ИСТОРИИ НАЗВАНИЯ ПРЕДМЕТА)**

В 2012 г. О.И. Сукманский возобновил дискуссию о появлении термина «патологическая физиология» и сообщил, что одним из первых его стал употреблять F. Magendie, который с 1821 г. издавал «Journal de Physiologie experimentale et pathologique» [1].

О появлении термина «патологическая физиология» ранее писали различные авторы. Однако наибольший интерес представляют данные, приведенные в книге «Taschenbuch der Pathophysiologie» (Norbert Tiedt, Ulrich Zwiener. Unter Mitarbeit von...-2., erw. Aufl. – Berlin: Verl. Volk u. Gesundheit, 1988. – 887 S.). Авторы сообщают, что в зимнем семестре 1790/1791 г. August Friedrich Hecker в Эрфуртском университете впервые читал лекции под названием «Physiologia Pathologica». В 1791 г. он опубликовал первую (рис. 1), а в 1799 г. – вторую часть «Grundriß der Physiologia Pathologica, oder die Lehre von dem Bau, von der Mischung, und von den Verrichtungen des menschlichen Körpers und seiner Theile im widernatürlichen Zustande».

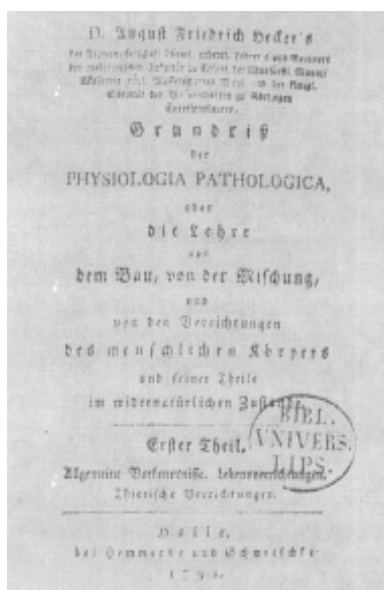


Рис. 1

Этот труд в дидактическом отношении представляет определенный интерес. А.Ф. Hecker рассматривал усвоение предмета в трех направлениях: 1) наблюдение; 2) эксперимент; 3) критическая оценка полученного. Свои представления А.Ф. Hecker опубликовал в 1-й тетради издающегося с 1796 г. «Magazins für die pathologische Anatomie und Physiologie», который является исторически старейшим журналом по патологической физиологии (рис. 2). Таким образом, 1791 г. дал термин «патологическая физиология» и учебный предмет, а 1796 г. – первый научный журнал по патофизиологии.

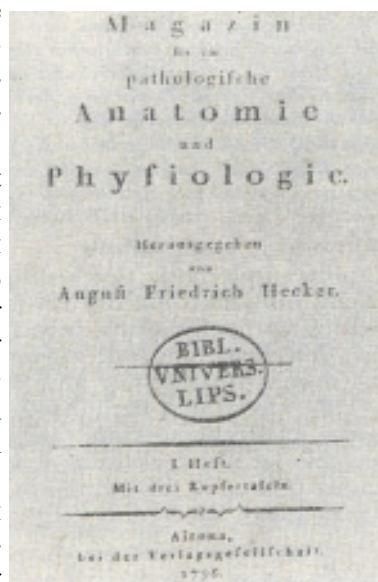


Рис. 2

**Литература**

Сукманский О.И. Патологическая физиология: название и предмет // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2 (59). – С. 287–288.

## ЮВІЛЕЙ

## ІГОР АНАТОЛІЙОВИЧ ГАРАГАТИЙ



Талановитий хірург, прекрасний викладач, вчений, винахідник, автор оригінальних методик – все це про одну людину, ім'я якої – Ігор Анатолійович Гарагатий.

І.А. Гарагатий в 1979 р. закінчив з відзнакою Харківський медичний інститут, а трудову діяльність розпочав в 1974 р. в якості санітара, а потім фельдшера швидкої допомоги. Став хірургом, працював в різних хірургічних клініках м. Харкова. В 1987 р. закінчив аспірантуру при кафедрі загальної хірургії Харківського медичного інституту під керівництвом проф. Г.І. Дуденка. Захистив кандидатську дисертацію на тему «Дуоденогастральний рефлюкс у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки до і після хірургічного лікування із затосуванням ваготомії». Викладав хірургію на кафедрах інституту.

Має вищу кваліфікаційну категорію з урології та хірургії, другу – з фтизіатрії. З 1999 р. – завідувач відділення урогенітального туберкульозу Харківського обласного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. За період завідування за його безпосередньої участі проведено реструктуризацію відділення, яке надає спеціалізовану допомогу хворим на урологічний і гінекологічний туберкульоз. За цей час організував роботу служби на сучасному рівні – розвинув матеріальну базу клініки, провів ремонт приміщень, організував лабораторії молекулярної і бактеріологічної діагностики уротуберкульозу, комп'ютеризацію обліку фтизіоурогенітальних хворих області, підготував високопрофесійний колектив відділення. Впровадив ряд сучасних методик діагностики і лікування хворих на урогенітальний туберкульоз. За реструктуризацію служби урогенітального туберкульозу Харківського регіону І.А. Гарагату у 2004 р. присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України».

Ігор Анатолійович володіє кожним із видів хірургічного втручання в галузі урології і абдомінальної хірургії. Ним розроблено ряд пластичних і реконструктивних операцій. Зокрема, вивчено і впроваджено кишкову пластику для заміщення видаленого сечового міхура при його туберкульозному ураженні або після цистектомії з приводу раку. Гарагатий є автором 13 оригінальних оперативних методик з цього приводу (зокрема, створення штучного сечового міхура у жінок із власної піхви, що не має аналогів у світі), що дозволило розробити індивідуалізований підхід до вибору виду операції, який визнаний фахівцями не лише в країні, а і за її межами.



На хірургічне лікування з приводу реконструкції сечового міхура до відділення постійно направляються хворі не лише східних регіонів, але і всієї країни та країн ближнього зарубіжжя.

Особисто І.А. Гарагатий пролікував декілька тисяч хворих. Щорічно він виконує 120–150 операцій. Кероване ним відділення за показниками діяльності займає високі рейтингові місця в країні.

Роботу завідувача відділення Ігор Анатолійович поєднує з педагогічною діяльністю на кафедрі урології, нефрології та андрології ХНМУ. Виконує обов'язки завідувача кафедри урології, нефрології та андрології. Активно займається науковою діяльністю. В 2009 р. захистив докторську дисертацію на тему «Ортотопічна неоцистопластика: морфофункціональне обґрунтування вибору способу хірургічного втручання». В 2010 р. йому присвоєно звання професора. Він – автор 175 наукових публікацій, у тому числі співавтор національного підручника з урології, підручника з фтизіатрії (під грифом МОН), монографії, 28 винаходів. Приймає участь у підготовці дисертантів і клінічних ординаторів. Неодноразово відзначався грамотами і подяками МОЗ України, державної адміністрації міста та області. Користується заслуженим авторитетом і повагою у колег, пацієнтів, учнів і студентів.

Нещодавно Ігор Анатолійович відмітив 60-річний ювілей. Користуючись випадком, бажаємо йому здоров'я, нових творчих досягнень, успіхів у всіх видах діяльності, щастя, благополуччя.

*Адміністрація ХНМУ  
та ХОКЦУН ім. В.І. Шаповала*

### 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 або на флешці).

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 додаються офіційний направлення від керівника установи й експертний висновок (про відповідність «Положенню про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

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 інших друкованих виданнях.

Тел. (057) 707-73-00

e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru