



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 4 (69), 2015

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*

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

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 11 від 19.11.15)

Підписано до друку 20.11.15
Ум. друк. арк. 9,62
Обл.-вид. арк. 11,5
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 16-3359

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

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

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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

Надруковано у редакційно-видавничому відділі ХНМУ

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

Боягина О.Д. Методы изучения мозолистого тела (аналитический обзор литературы) 5

Громакова И.А., Сорочан П.П., Прохач Н.Э., Сухин В.С., Бакай Т.С., Громакова И.С. Инсулинорезистентность и рак эндометрия 10

Дученко К.А., Корнієнко В.І., Самура Б.А., Ладозубець О.В., Романенко М.І., Іванченко Д.Г. Дослідження гострої токсичності та діуретичної активності 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифеноксипропіл-8-заміщених теофіліну 21

Лук'янчук В.Д., Гордійчук Д.О. Сучасні погляди на етіопатогенез хронічного одонтогенного остеомиєліту та основні напрямки його фармакоterapiї (огляд літератури) 25

Скурчак Т.Н., Литвиненко М.В., Шерстюк С.А., Бурачковский Э.С. Патоморфология печени мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с синдромом зависимости от алкоголя и наркотических веществ 32

ТЕРАПІЯ

Капустник В.А., Костюк И.Ф., Меленевич А.Я. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического обструктивного заболевания легких профессионального генеза 36

Компанієць К.М., Амбросова Т.М. Стан глутатіонової системи та рівень вітамінів з антиоксидантними властивостями у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця і хелікобактеріозом 43

Оспанова Т.С., Більченко О.С., Болокадзе Є.О., Піонова О.М., Трифонова Н.С. Деякі фенотипи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень 48

Пивоваров О.В. Взаємозв'язки між інсуліноподібним фактором росту-1 і показниками стану ліпідного обміну у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу 53

Снегурская И.А., Божко В.В., Старченко Т.Г., Пенкова М.Ю., Корнейчук И.А. Артериальная гипертензия и аритмии: структурно-функциональное и электрофизиологическое ремоделирования сердца 58

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

Boiagina O.D. Methods of corpus callosum research (analytical review of literature) 5

Gromakova I.A., Sorochan P.P., Prokhach N.E., Sukhin S.V., Bakay T.S., Gromakova I.S. Insulin resistance and endometrial cancer 10

Duchenko E.A., Kornienko V.I., Samura B.A., Ladogubets E.V., Romanenko M.I., Ivanchenko D.G. Investigation of the acute toxicity and diuretic activity of 7-(2-hydroxy-3-n-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline 21

Lukyanchuk V.D., Gordiychuk D.A. Current views on etiopathogenesis of chronic odontogenic osteomyelitis and main directions of its pharmacotherapy (literature review) 25

Skurchak T.N., Lytvynenko M.V., Sherstuk S.A., Burachkovsky E.S. Pathomorphologic changes of the liver of stillborn delivered by HIV-infected mothers with syndrome of alcoholic and drug addiction 32

THERAPY

Kapustnyk V.A., Kostyuk I.F., Melenevich A.Ya. Role of endothelial dysfunction markers in progression of occupational chronic obstructive pulmonary disease 36

Kompaniets K.N., Ambrosova T.N. Condition of glutathione system and the level of vitamins with antioxidant properties in patients with chronic non-calculous cholecystitis combined with coronary heart disease and Helicobacter pylori infection 43

Ospanova T.S., Bilchenko O.C., Bolokadze E.A., Pionova O.M., Tryfonova N.S. Some phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease 48

Pivovarov A.V. Interrelation between insulin-like growth factor-1 and indicators of lipid exchange in patients with comorbidity of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 53

Snigurskaya I.A., Bozhko V.V., Starchenko T.G., Penkova M.Yu., Korniychuk I.A. Arterial hypertension and arrhythmia: structural-functional and electrophysiological cardiac remodeling 58

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Градиль Г.И., Губина-Вакулик Г.И., Могиленец Е.И., Анциферова Н.В., Амелина Л.М., Юрченко И.С. Грипп А (H1N1)pdm, острый респираторный дистресс-синдром или пневмония: сравнительный клинико-морфологический анализ двух летальных случаев 64

ПЕДІАТРІЯ

Курлан Н.Ю., Ольховська О.М. Клінічний перебіг шигельозу у дітей, інфікованих *Helicobacter pylori*

Помазуновская Е.П. Факторы риска развития сахарного диабета 1-го типа у детей раннего возраста 80

Чайченко Т.В., Рыбка Е.С., Бужинская Н.Р. Особенности питания детей с нормальной и избыточной массой тела 86

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Кутасевич Я.Ф., Олейник И.А., Гаврилюк А.А., Замятин П.Н., Дубровский К.В. Возможности дистанционной термографии в комплексной диагностике артропатического псориаза 91

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЯ

Криничко В.В., Коршняк В.О. Нейрофизиологические механизмы программной сенсорной депривации 94

КЛІНІЧНА ПСИХОЛОГІЯ

Шпортун О.М. Особенности восприятия гумору особами з нервовими розладами 100

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

Алайя Ламиа. Перинатальные аспекты прогнозирования пролапса гениталий 107

НЕЙРОХІРУРГІЯ

Вербова Л.Н., Гудков В.В., Онищенко П.М., Федирко В.О., Лисяный А.Н., Цюрупа Д.М., Чувашова О.Ю., Грязов А.Б., Земскова О.В., Кручок И.В., Скобская О.Е., Киселева И.Г., Малышева Т.А. Лечение больших и гигантских вестибулярных шванном и его результаты 110

ХІРУРГІЯ

Бойко В.В., Краснояружський А.Г., Ткаченко В.В. Оцінка ефективності комплексної діагностики та лікування новоутворень середостіння 119

INFECTIOUS DISEASES

Gradił' G.I., Gubina-Vakulik G.I., Mogilenets E.I., Anciferova N.V., Amelina L.M., Yurchenko I.S. Influenza A (H1N1) pdm, acute respiratory distress syndrome or pneumonia: comparative clinical-morphological analysis of two lethal cases 64

PEDIATRICS

Kurlan N.Yu., Olkhovska O.M. Clinical course of shigellosis in children infected with *Helicobacter pylori* 74

Pomazunovskaya E.P. Risk factors for type 1 diabetes in young children 80

Chaychenko T.V., Rybka E.S., Buzhinskaya N.R. Nutritional peculiarities of children with normal and excessive body mass 86

DERMATOLOGY

Kutasevych Ya.F., Oliinyk I.O., Gavrylyuk O.A., Zamyatin P.M., Dubrovsky K.V. The possibility of remote thermography in complex diagnostics arthropatic psoriasis 91

NEUROPHYSIOLOGY

Krinichko V.V., Korshniak V.O. Neurophysiologic mechanisms of program sensory deprivation 94

CLINICAL PSYCHOLOGY

Shportun O.M. Peculiarities of perception humour persons with different neural disorders 100

OBSTETRIC AND GYNECOLOGY

Alaya Lamia. Perinatal aspects of forecasting prolapse 107

NEUROSURGERY

Verbova L.N., Gudkov V.V., Onishchenko P.M., Fedirko V.O., Lisyany A.N., Tsyurupa D.M., Chuvashova O.Yu., Gryazov A.B., Zemskova O.V., Kruchok I.V., Skobskaya O.E., Kiseleva I.G., Malysheva T.A. Treatment of large and giant vestibular schwannomas and its results 110

SURGERY

Boyko V.V., Krasnojaruzhsky A.G., Tkachenko V.V. Evaluating the effectiveness of a comprehensive diagnosis and treatment of tumors mediastinum 119

УРОЛОГІЯ

Демченко В.М. Рецидивуючий посткоїтальний цистит у жінок. Хірургічні аспекти лікування 123

UROLOGY

Demchenko V.M. Recurrent postcoital cystitis in women. Aspects of surgical treatment

ТРАВМАТОЛОГІЯ

Бітчук Д.Д. Післяопераційне знеболювання при лікуванні травматологічних хворих 131

TRAUMATOLOGY

Bitchuk D.D. Postoperative anaesthesia at treatment of traumatology patients

ПРАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Семенова Н.В. Динаміка неврологічного розвитку недоношених дітей під впливом чинників навколишнього середовища 136

PRACTICAL MEDICINE

Semenova N.V. Environmental factors and dynamics of the neuro-development of premature infants

СТОМАТОЛОГІЯ

Волкова О.С., Рябоконт Є.М., Гоєнко О.М., Андрєєва О.В., Доля Е.І. Вплив лецитин-кальцієвого комплексу на рівень кислотності ротової рідини в осіб молодого віку з множинним карієсом зубів 140

STOMATOLOGY

Volkova O.S., Riabokon E.M., Goenko O.N., Andreeva O.V., Dolya E.I. Effect of lecithin-calcium complex on the oral fluid level of acidity in young adults with multiple dental caries

Денисова Е.Г., Соколова І.І. Биотипы пародонта и рецессия десны: гигиенические аспекты 143

Denysova E.G., Sokolova I.I. Gingival biotype and gingival recession: hygiene aspects

Кучевляк В.І., Щегольова М.Г., Кролівець Т.Г. Проблеми організації післядипломної освіти та її оцінка курсантами циклів 148

Kucevliak V.I., Shchegolova M.G., Krolivets T.G. Problems of postgraduate education and its evaluation by participants of cycles

Савельєва Н.Н. Оксид азота как фактор воспаления в тканях пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести на фоне паразитозов 151

Saveleva N.N. Nitrogen oxide as the factor initiating and keeping development of inflammation in parodonta fabrics at patients with chronic generalized periodontitis, severity level I-II in combination with parasitosis

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 611.813.9

*О.Д. Боягина**Харьковский национальный медицинский университет***МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА
(АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Представлены данные о современных методах исследования, используемых при изучении строения головного мозга и отдельных его образований. Показано, что методы, вошедшие в практику морфологических исследований в последние годы и позволяющие изучать строение головного мозга в прижизненном состоянии, существенно расширили возможности получения прямой визуальной информации о состоянии его внутренних структур. К сожалению, эти методы не обладают достаточной разрешающей способностью, чтобы детально различать структуру изучаемых образований на микроскопическом и ультраструктурном уровнях.

Ключевые слова: *головной мозг, мозолистое тело, макромикроскопический уровень исследования, магнитно-резонансная томография.*

В настоящее время методы исследования, которые используются в практике изучения строения головного мозга и отдельных его образований, можно разделить на хорошо известные традиционные, используемые для прямого изучения посмертного материала, и технологически новые, позволяющие изучать визуально объекты в их прижизненном состоянии, которые отличаются по своим возможностям получения информации, в связи с чем они не являются альтернативными. К первым относятся методы анатомического препарирования (макроскопический уровень исследования), различные способы препарирования с использованием небольших увеличений световой оптики (макромикроскопический уровень исследования), методы подготовки препаратов для исследования структур при больших увеличениях светового микроскопа (гистологические методы – микроскопический уровень исследования) и методы подготовки объектов для изучения их в трансмиссионном и сканирующем электронных микроскопах (ультраструктурный уровень исследования).

Новые технические средства, вошедшие в практику морфологических исследований в последние годы и позволяющие изучать

строение головного мозга в прижизненном состоянии, существенно расширили возможности получения прямой визуальной информации о состоянии его внутренних структур при различном функциональном состоянии. К сожалению, эти методы не обладают достаточной разрешающей способностью, чтобы детально различать структуру изучаемых образований на микроскопическом и тем более ультраструктурном уровнях. Поэтому по своим возможностям получения морфологических характеристик они могут быть взаимодополняемо сопоставимы только с первыми двумя уровнями традиционных методов – макромикроскопическим и макромикроскопическим, что следует учитывать при оценке данных литературы, полученных на их основе.

Если традиционные методы морфологических исследований хорошо известны и поэтому не требуют подробного описания, то технологически новые средства, которые в последние годы нашли широкое применение в практике изучения головного мозга и, в частности, мозолистого тела, нуждаются в рассмотрении.

Наибольшие успехи в развитии знаний о строении и функции головного мозга и от-

© О.Д. Боягина, 2015

дельных его структурных ансамблей, включающих комиссуральные связи между ними, в основном достигнуты благодаря двум качественно новым методам, а именно диффузионно-тензорной методике и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Результаты, которые получаются при использовании их в комбинации, дают более полное и расширенное представление о траектории комиссуральных волокон и топографическом распределении их в мозолистом теле. Возможность получения многосрезовых изображений в любой плоскости, высокая разрешающая способность контрастирования мягких тканей сделали МРТ незаменимым по эффективности методом исследования в медицине вообще и в неврологии в частности [1–9]. С помощью МРТ измеряется активность мозга, определяются связанные изменения в потоке крови, что основывается на общепризнанном понятии о том, что нейронная активация в какой-либо области мозга сопровождается локальным повышением кровотока. Данный эффект зависит от уровня оксигенации крови. Иными словами, данный метод позволяет регистрировать различное соотношение обогащенного кислородом гемоглобина к дезоксигемоглобину в крови. Учитывая, что две формы гемоглобина имеют различное магнитное поведение, изменение их относительной концентрации в связи с увеличением кровотока, вызванного повышенной нервной деятельностью, создает магнитно-электрический сигнал, который улавливается прибором, выделяя участки мозга, которые активны в данный момент времени [10–12]. Вначале считалось, что данный эффект в основном возможен за счет синаптической активности только в сером веществе. Однако в дальнейшем было установлено, что гемодинамический эффект распространяется и в белом веществе, в частности в мозолистом теле, что позволяет регистрировать в его определенных отделах следы при активации некоторых зон коры больших полушарий. Благодаря этому удалось уточнить топографию в мозолистом теле нервных проводников, осуществляющих определенные связи между корковыми центрами двух полушарий.

Но необходимо отметить, что МРТ-изображения мозолистого тела, как и других образований головного мозга, являются результатом суммирования магнитно-электрических сигналов, без тонкого различения их

на микроскопическом уровне, в связи с чем данный метод в плане сугубо морфологических исследований имеет только дополняющее значение.

В целях изучения полового диморфизма и возрастных различий мозолистого тела необходимо располагать достоверными количественными критериями о его форме, что достигается путем проведения хорошо известного морфометрического анализа на основе условно избирательных на нем ориентиров, которыми являются обычно равноотдаленные точки и прямолинейные дистанции между ними. Примером такого подхода является изобретение А.Н. Бирюкова [13]. Все измерения автором проведены на срединных изображениях головного мозга, полученных с помощью МРТ, на которых квантирование мозолистого тела проводится на основе суммы отдельных, вполне предвиденных замеров. К ним относятся: толщина колена мозолистого тела – расстояние между передней и задней точками колена мозолистого тела; толщина переднего отдела мозолистого тела – расстояние между верхней и нижней точками передней трети его ствола; толщина среднего отдела – расстояние между верхней и нижней точками средней трети ствола мозолистого тела; толщина задней части мозолистого тела – расстояние между верхней и нижней точками задней трети его ствола; толщина валика мозолистого тела – расстояние между передней и задней точками его валика; длина мозолистого тела – расстояние между передней и задней точками мозолистого тела; высота мозолистого тела – расстояние между прямой, соединяющей нижние точки колена и валика, и верхней точкой мозолистого тела. Остальные предлагаемые автором дистанции предназначены для определения глубины залегания его в головном мозге.

Вполне очевидно, что данный принцип может быть использован с равным успехом не только по отношению к МРТ-снимкам, но и на натуральных препаратах полушарий головного мозга, медиальная поверхность которых открыто демонстрирует искомые образования.

Надо отметить, что данный способ является примером упрощенного подхода к анализу такого сложного по геометрии образования, как поперечный профиль мозолистого тела. Поэтому в литературе имеют место и другие попытки приблизиться к бо-

лее полному охвату его формы. Так, для количественной оценки формы мозолистого тела F. Tomaiuolo, S. Campana et D. Collins [14] использовали прямоугольный контур, охватывающий пределы мозолистого тела на срединных МРТ-снимках полушарий мозга, дающий возможность определить угол его изгиба путем вычисления значения угла при вершине равнобедренного треугольника, который имел ту же самую основу и высоту, что и прямоугольник, описанный вокруг контура мозолистого тела (рис. 1). На основе этого

регистрируются путем прокрустового наложения, смещая систему координат к одному центроиду, за счет масштабирования их в соответствии с единым центроидным размером, а также их вращения для того, чтобы свести к минимуму остатки наименьших квадратов между соответствующими метками. При этом центроидный размер рассчитывается, как корень квадратный из суммы квадратов расстояния всех меток от их центроида [15]. Напомним, что центроидом называется равновесная точка какой-то гео-

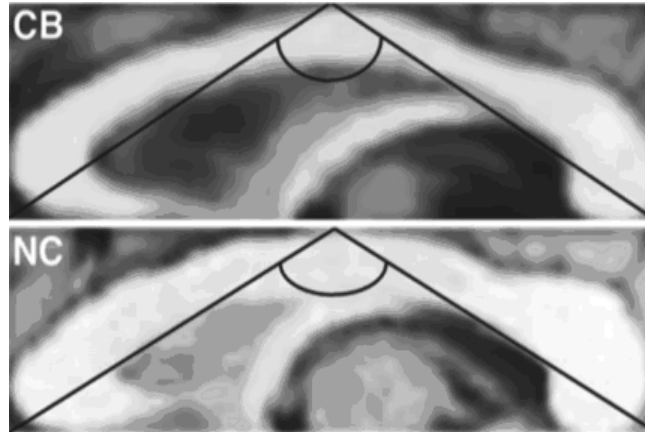


Рис. 1. Пример анализа формы мозолистого тела у врожденно слепых субъектов и лиц с нормальным зрением [14]

авторы выяснили, что угол изгиба мозолистого тела был более выпуклым у слепых по сравнению со зрячими людьми.

В стремлении к более исчерпывающему количественному анализу формы и размеров мозолистого тела некоторые авторы прибегли к многофакторному математическому аппарату, для чего его форма моделируется с помощью конфигурации условных меток, к которым относятся центр колена, центр валика и 50 полуметок, равномерно расположенных по окружностям двойного контура мозолистого тела начиная от задней оконечности колена (рис. 2). Эти конфигурации

метрической фигуры или объемного тела. Данный способ геометрического анализа мозолистого тела, который, по нашему мнению, является излишне трудоемким, использован авторами для изучения его полового различия в контексте аллометрической вариативности. Примечательно, что полученные авторами результаты по существу не очень отличаются от тех, которые получены другими авторами с помощью более простых методов морфометрического анализа.

Внедрение в практику исследований методов МРТ и других новейших технических средств прямой визуализации способствова-

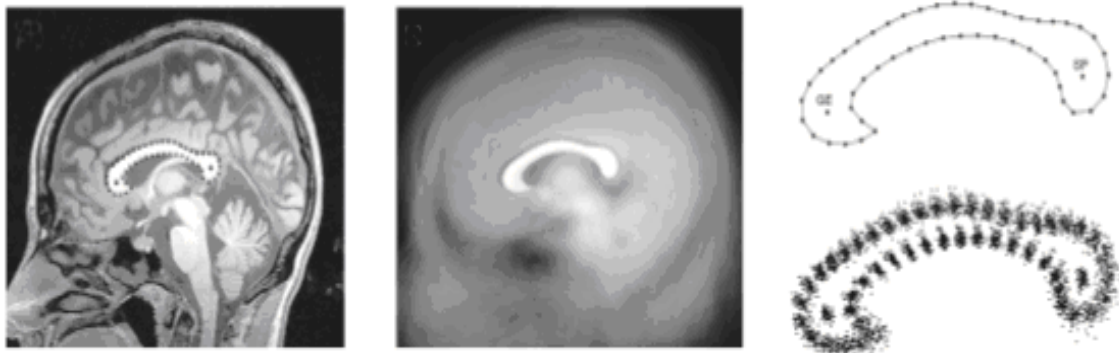


Рис. 2. Принцип моделирования мозолистого тела с помощью отметок, соответствующих центрам колена и валика, а также 50 полуметок, равномерно расположенных по его контуру [15]

ло расширению возможностей изучения первичных заболеваний мозолистого тела различного генеза: пороков развития (частичное или полное отсутствие мозолистого тела), опухолей, кровоизлияний, ятрогенных повреж-

дений [1]. Но, к сожалению, эти методы не обладают достаточной разрешающей способностью, чтобы детально различать структуру изучаемых образований на микроскопическом и ультраструктурном уровнях.

Литература

1. Байбаков С.Е. Использование магнитно-резонансной томографии в нейроанатомических исследованиях (краткий обзор литературы) / И.В. Гайворонский, С.Е. Байбаков // Морфологические аспекты фундаментальных и прикладных исследований: сб. научн. тр. – Воронеж, 2008. – С. 11–30.
2. Biometry of the corpus callosum in children: MR imaging reference data / C. Garel, I. Cont, C. Alberti et al. // *Am. J. Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 1436–1443.
3. Comparative study of ultrasonography and magnetic resonance imaging in midline structures of fetal brain / F. Yang, T.Z. Yang, H. Luo et al. // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2012. – Vol. 43, № 5. – P. 720–724.
4. Corpus callosum thickness in children: an MR pattern-recognition approach on the midsagittal image / S. Andronikou, T. Pillay, L. Gabuza et al. // *Pediatr. Radiol.* – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 258–272.
5. Diameter, length, speed, and conduction delay of callosal axons in macaque monkeys and humans: comparing data from histology and magnetic resonance imaging diffusion tractography / R. Caminiti, F. Carducci, C. Piervincenzi et al. // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33, № 36. – P. 14501–14511.
6. Li Y. Fully automated segmentation of corpus callosum in midsagittal brain MRIs [Electronic resource] / Y. Li, M. Mandal, S.N. Ahmed // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2013. – P. 5111–5114. – DOI: 10.1109/EMBC.2013.6610698
7. Mazerolle E.L. Detecting functional magnetic resonance imaging activation in white matter: interhemispheric transfer across the corpus callosum [Electronic resource] / E.L. Mazerolle, R.C. D'Arcy, S.D. Beyea // *BMC Neurosci.* – 2008. – Vol. 12, № 9. – P. 84. – DOI: 10.1186/1471-2202-9-84
8. Prakash K.N. Morphologic relationship among the corpus callosum, fornix, anterior commissure, and posterior commissure MRI-based variability study / K.N. Prakash, W.L. Nowinski // *Acad. Radiol.* – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 24–35.
9. The role of the corpus callosum in seizure spread: MRI lesion mapping in oligodendrogliomas / U.C. Wiesmann, K. Milinis, J. Paniker et al. // *Epilepsy Res.* – 2015. – Vol. 109. – P. 126–133.
10. Fabri M. Functional topography of human corpus callosum: an fMRI mapping study [Electronic resource] / M. Fabri, G. Polonara // *Neural. Plast.* – 2013. – Article ID 251308. – DOI: 10.1155/2013/251308
11. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI / M. Fabri, Ch. Pierpaoli, P. Barbaresi, G. Polonara // *World J. Radiol.* – 2014. – Vol. 6, № 12. – P. 895–906.
12. Topographical organization of human corpus callosum: an fMRI mapping study / M. Fabri, G. Polonara, G. Mascioli et al. // *Brain Res.* – 2011. – Vol. 1370. – P. 99–111.
13. Пат. 2396907 РФ: МПК8 А 61 В 6/03. Способ прижизненного определения размеров мозолистого тела / Бирюков А. Н. ; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU). – № 2008106151/14 ; заявл. 18.02.2008 ; опубл. 20.08.2010. – 9 с.
14. Morphometric changes of the corpus callosum in congenital blindness [Electronic resource] / F. Tomaiuolo, S. Campana, D. Collins et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 9. – e107871. – DOI: 10.1371/Journal.pone.0107871
15. Gender-based differences in the shape of the human corpus callosum are associated with allometric variations / E. Bruner, J.M. de la Cuetara, R. Colom, M. Martin-Loeches // *J. Anat.* – 2012. – Vol. 220, № 4. – P. 417–421.
16. Бейн Б.Н. Патогенетическая классификация поражений corpus callosum (по данным магнитно-резонансной томографии) / Б.Н. Бейн, К.Б. Якушев // *Клиническая неврология.* – 2010. – № 1. – С. 21–25.
17. Further evidence for the topography and connectivity of the corpus callosum: an fMRI study of patients with partial callosal resection / G. Polonara, G. Mascioli, N. Foschi et al. // *J. Neuroimaging.* – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 465–473.

18. Jang S.H. Unusual compensatory neural connections following disruption of corpus callosum fibers in a patient with corpus callosum hemorrhage / S.H. Jang, S.S. Yeo, M.C. Chang // Int. J. Neurosci. – 2013. – Vol. 123, № 12. – P. 892–895.
19. Organising white matter in a brain without corpus callosum fibres / A. Benezit, L. Hertz-Pannier, G. Dehaene-Lambertz et al. // Cortex. – 2015. – Vol. 63. – P. 155–171.
20. Paidipati Gopalkishna Murthy K. Magnetic resonance imaging in marchiafava-bignami syndrome: a cornerstone in diagnosis and prognosis [Electronic resource] / K. Paidipati Gopalkishna Murthy // Case Rep. Radiol. – 2014. – Article ID 609708. – DOI: 10.1155/2014/609708
21. Pediatric neurofunctional intervention in agenesis of the corpus callosum: a case report / S.C. Pacheco, A.P. Queiroz, N.T. Niza et al. // Rev. Paul. Pediatr. – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 252–256.

О.Д. Боягіна

МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ МОЗОЛИСТОГО ТІЛА (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Представлені дані про сучасні методи дослідження, що використовуються при вивченні будови головного мозку й окремих його утворень. Показано, що методи, які увійшли в практику морфологічних досліджень в останні роки і дозволяють вивчати будову головного мозку в прижиттєвому стані, істотно розширили можливості отримання прямої візуальної інформації про стан його внутрішніх структур. На жаль, ці методи не мають достатньої роздільної здатності, щоб детально розрізнити структуру досліджуваних утворень на мікроскопічному та ультраструктурному рівнях.

Ключові слова: головний мозок, мозолисте тіло, макромікроскопічний рівень дослідження, магнітно-резонансна томографія.

О.Д. Воіагіна

METHODS OF CORPUS CALLOSUM RESEARCH (ANALYTICAL REVIEW OF LITERATURE)

Data on modern research methods used in the course of study of the brain structure and its individual entities is presented. It is shown that the methods routinely practiced in morphological studies in recent years and allowing to study the structure of the brain in lifetime condition, significantly expanded the opportunities of getting direct visual information on the status of its internal structures. Unfortunately, these methods do not have sufficient resolution to distinguish the structure of the entities in details at microscopic and ultrastructural levels.

Key words: brain, corpus callosum, macro-microscopic level of research, magnetic resonance imaging.

Поступила 18.11.15

УДК 577.124.8+618.14:616-006

*И.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Э. Прохач, В.С. Сухин,
Т.С. Бакай, И.С. Громакова*

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
Национальной академии медицинских наук Украины»,
г. Харьков*

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Представлены эпидемиологические доказательства связи инсулинорезистентности с риском развития рака эндометрия. Рассмотрены канцерогенные эффекты связанных с инсулинорезистентностью факторов и обобщены результаты исследований применения метформина – препарата, повышающего чувствительность тканей к инсулину, у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и раком эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия, инсулинорезистентность, метформин.

Рак эндометрия занимает первое место среди злокачественных новообразований женских половых органов и седьмое место в ряду причин смертности от онкологических заболеваний. Заболеваемость раком эндометрия неуклонно увеличивается. В 2012 г. в мире зарегистрировано 319 605 новых случаев рака эндометрия [1]. Одним из основных факторов риска его развития является «несбалансированный эстроген» – эстроген, эффекты которого не уравновешены действием прогестерона [2]. В то же время растет число доказательств связи инсулинорезистентности с риском развития рака эндометрия. Под инсулинорезистентностью понимают снижение чувствительности клеток инсулиночувствительных тканей (скелетных мышц, печени, жировой ткани) к инсулину. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, развивающаяся компенсаторно вследствие усиленной продукции инсулина β -клетками поджелудочной железы, могут наблюдаться в течение весьма длительного периода времени. Установлена связь инсулинорезистентности с развитием и прогрессированием рака грудной железы, колоректального рака, рака простаты, рака поджелудочной железы. В данном обзоре суммированы эпидемиологические доказательства связи инсулинорезистентности с риском развития рака эндометрия, рассмотрены канцерогенные эффекты связанных с инсулинорезистентностью факторов и обобщены результаты исследований применения метформина – пре-

парата, повышающего чувствительность тканей к инсулину, у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и рака эндометрия.

Феномен инсулинорезистентности довольно часто выявляется у больных раком эндометрия. В проспективном исследовании, включавшем 216 пациенток, инсулинорезистентность наблюдали у 47 % женщин. Ожирение и инсулинорезистентность чаще выявляли у женщин в пременопаузе, чем в постменопаузе, а также у больных раком эндометрия I типа [3]. Другое проспективное исследование показало, что 36 % больных раком эндометрия имели ранее не диагностированную инсулинорезистентность. Повышенный риск инсулинорезистентности был связан с увеличением индекса массы тела (BMI), $p < 0,001$ [4].

Показан определенный вклад инсулинорезистентности в увеличение риска развития рака эндометрия. Результаты когортного исследования, включавшего данные 541 больной раком эндометрия и 961 пациентки группы контроля, продемонстрировали связь маркеров инсулинорезистентности – адипонектина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, с риском развития рака эндометрия [5]. По сравнению с низшим квартилем высший квартиль инсулина и HOMA-IR были связаны с 64%- и 72%-ным увеличением риска развития рака эндометрия, и высший квартиль адипонектина, свидетельствующий о нормальной чувствительности к

© И.А. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Э. Прохач и др., 2015

инсулину, был связан с 45%-ным снижением риска. Эта связь сохранялась и после многовариантной корректировки. По данным L. Verstein et al. [6], инсулинорезистентность положительно коррелирует со стадией заболевания и локальной и региональной диссеминацией опухоли у больных раком эндометрия.

Полагают, что связь между инсулинорезистентностью и риском развития онкологических заболеваний может быть опосредована компенсаторно высокими уровнями инсулина. Повышенный уровень циркулирующего инсулина способствует увеличенной агрессивности рака эндометрия и является фактором риска развития эстрогенонезависимого рака эндометрия [7]. Исследование W. Shan et al. [8] выявило корреляционную связь уровня инсулина с нарушением пролиферации эндометрия, гиперплазией эндометрия и раком эндометрия I типа. Отношение шансов (odds ratio) для нарушения пролиферации эндометрия составило 9,973, для гиперплазии эндометрия без атипии – 8,481, для гиперплазии эндометрия с атипией – 18,716 и для рака эндометрия I типа – 45,199. Риск увеличивался при НОМА-IR \geq 2,95. В исследовании M. Gunter et al. [7] продемонстрирована положительная связь уровней инсулина с развитием карциномы эндометрия. Отношение рисков (hazard ratio) при противопоставлении высшего и низшего квартилей уровней инсулина составило 2,33 у не получавших гормонотерапию женщин после корректировки по возрасту и уровню эстрадиола.

Имеются многочисленные доказательства того, что заболевания, связанные с инсулинорезистентностью, являются факторами риска развития рака эндометрия. Риск развития рака эндометрия увеличен у женщин с ожирением [9], диабетом 2-го типа [10], синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) [11].

Факторы, связанные с инсулинорезистентностью, такие как инсулин, инсулиноподобные факторы роста, нарушение баланса половых стероидов, а также медиаторы воспаления, могут вносить существенный вклад в развитие рака эндометрия.

Инсулин и инсулиноподобные факторы роста. Инсулин – фактор роста, оказывающий многочисленные физиологические эффекты, способствующие развитию рака эндометрия. Рецепторы инсулина экспрессируются различными опухолевыми клетками, включая

клетки рака эндометрия. Основной изоформой рецептора инсулина, экспрессируемой злокачественными клетками, является А-изоформа, имеющая большее сродство к инсулину, чем В-изоформа. Экспрессия мРНК рецептора инсулина (InsR) и изоформы InsR А значительно выше в образцах рака эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием [12]. Исследование на линиях клеток рака эндометрия показало, что сверхэкспрессия InsR А значительно увеличивала клеточную пролиферацию, долю клеток в S фазе, активацию АКТ пути и опухолегенность ксенотрансплантатов у nude мышей [13].

Хроническая гиперинсулинемия приводит к повышению продукции инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). И инсулин, и IGF-1/2 с разным сродством могут взаимодействовать с рецепторами инсулина и IGF-1. Активация рецепторов запускает активацию инсулинорецепторного субстрата-1 (IRS-1), который, в свою очередь, действует на антиапоптотические и пропролиферативные звенья PI3K/АКТ и MAPK-сигнальных путей. Исследование, включавшее шесть клеточных линий рака эндометрия, показало, что PI3K/АКТ или Ras/MAPK-сигнальные пути вовлечены в патогенез рака эндометрия [14]. Анализ 63 образцов ткани рака эндометрия выявил положительную связь экспрессии и активации InsR, IRS-1 и АКТ с сывороточным уровнем инсулина. Уровни p-InsR, p-IRS-1 и p-АКТ были существенно выше у пациентов с высокой степенью злокачественности, распространенной стадией, глубокой инвазией миометрия и метастазами в лимфоузлы. Митогенный и антиапоптотический эффекты инсулина в клетках рака эндометрия блокировались прединкубацией клеток с LY294002, ингибитором PI3K [15]. У больных с СПКЯ более высокую экспрессию p-ERK1/2 выявили в группе с гиперплазией эндометрия и карциномой по сравнению с наблюдаемой у пациенток с нормальным эндометрием. Уровень инсулина натошак у этих пациенток коррелировал с экспрессией p-ERK1/2 [16].

Дисбаланс половых гормонов. Связанное с инсулинорезистентностью нарушение баланса половых гормонов может вносить вклад в развитие рака эндометрия. Инсулин и IGF индуцируют синтез андрогенов в яичниках и надпочечниках [17–19] и снижают синтез связывающего половые гормоны глобулина (SHBG) [20]. Уровни эстрадиола

и свободного тестостерона позитивно, а уровень SHBG негативно связаны с НОМА-IR у женщин в постменопаузе [21]. Эффект влияния увеличенных уровней андростендиона и тестостерона на риск развития рака эндометрия может быть опосредован их конверсией в эстрогены ароматазой периферических тканей, активность которой повышается под влиянием инсулина [22]. Не исключено также прямое влияние андрогенов на опухолевый рост. В исследовании *in vitro* показано, что андрогены могут усиливать пролиферацию клеток рака эндометрия посредством Notch-сигнального пути [23].

Наряду с избытком эстрогенов и андрогенов, эндометриальную гиперплазию и канцерогенез может потенцировать снижение уровня прогестерона. Больные с гиперпластическими процессами и раком эндометрия, у которых диагностировали метаболический синдром, имеют высокую частоту гиперэстрогении, гипертестостеронемии, гиперинсулинемии и сниженный уровень прогестерона [24]. При заболеваниях, связанных с инсулинорезистентностью, отмечают также снижение экспрессии рецепторов прогестерона. Экспрессия рецептора прогестерона в гиперпластической эндометриальной строме женщин с СПКЯ значительно ниже, чем у женщин без проявлений данного синдрома [25]. Установлено, что активация PI3K/AKT сигнального пути, регулируемого, как известно, инсулином и IGF-1, может приводить к снижению экспрессии рецептора прогестерона в клетках рака эндометрия и стромальных клетках эндометрия [26]. Согласно данным A. Huijgens и H. Mertens, низкий уровень экспрессии рецептора прогестерона связан с рецидивированием рака эндометрия и опухолеспецифической выживаемостью после рецидивирования [27].

В постменопаузе у женщин отмечают прогрессивное нарастание инсулинорезистентности и сывороточного уровня инсулина, что связано со снижением продукции эстрогенов [28]. Полагают, что инсулинорезистентность и дефицит эстрогенов могут являться важными факторами риска развития онкологических заболеваний [29].

Цитокины. Характерной чертой инсулинорезистентности является рекрутирование жировой ткани макрофагов, секретирующих провоспалительные цитокины, главным образом ФНО- α и ИЛ-6. Очевидно, что высокие уровни провоспалительных цитокинов спо-

собствуют инициированию и прогрессированию рака эндометрия у женщин. Имеются данные о связи уровней ФНО- α и рецепторов к нему с увеличением риска развития рака эндометрия [30]. Увеличение риска рака эндометрия наблюдали при повышении уровня С-реактивного белка, ИЛ-6 и антагониста рецептора ИЛ-1 [31]. Повышенная продукция ФНО- α и ИЛ-6 первичными культурами опухолевых клеток коррелировала с низкой выживаемостью больных раком эндометрия [32]. *In vitro* доказательства пролиферативного эффекта ФНО- α в отношении железистых эпителиальных клеток эндометрия получены при инкубации этих клеток с адипоцитами человека линии SW872. Увеличение пролиферации ЖЭКЭ наблюдали при культивировании клеток в кондиционированной среде адипоцитов и при сокультивировании клеток. В клетках отмечали повышение экспрессии белков клеточного роста – ядерного антигена пролиферирующих клеток, циклина D1, циклинзависимой киназы-1, а также антиапоптотического белка BCL-2. При этом экспрессия апоптотического белка ВАК снижалась. Нейтрализация SW872-кондиционированной среды антителами к ФНО- α уменьшала пролиферативный ответ железистых эпителиальных клеток эндометрия и приводила к снижению экспрессии белка ВАК, из чего следует, что пролиферативный паракринный эффект адипоцитов на железистые эпителиальные клетки эндометрия, по крайней мере частично, опосредован ФНО- α [33]. Исследования канцерогенных эффектов ИЛ-6 *in vitro* показали, что ИЛ-6 индуцирует пролиферацию клеток рака эндометрия через ERK–NF-kB-сигнальный путь, который, в свою очередь, приводит к повышению продукции ИЛ-6, создавая позитивную петлю обратной связи [34].

Канцерогенные эффекты провоспалительных цитокинов могут быть опосредованы регуляцией метаболизма эстрогенов и увеличением их биодоступности. В железистых клетках эндометрия ФНО- α увеличивал продукцию гормонально активных и канцерогенных метаболитов. Цитокин повышал экспрессию генов ароматазы, 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы и эстронсульфатазы, одновременно подавляя экспрессию генов, вовлеченных в инактивацию эстрогенов [35]. Показано участие ИЛ-6 в регуляции внутриопухолевого биосинтеза эстрогенов при карциноме эндометрия, которая осуществляется

при взаимодействии опухолевых и стромальных клеток. ИЛ-6, стимулированный 17 β -эстрадиолом (E2) клеток рака эндометрия, индуцирует экспрессию ароматазы в стромальных клетках, способствуя усилению внутриопухолевого синтеза E2 [36]. Недавно было установлено, что провоспалительные цитокины могут снижать уровень SHBG, повышая, таким образом, уровень свободных эстрогенов [37].

Адипокины – адипонектин, лептин, ингибитор активатора плазминогена-I (PAI-1), секретируемые жировой тканью, причастны как к развитию инсулинорезистентности, так и к возникновению рака эндометрия.

Адипонектин рассматривают в качестве маркера инсулинорезистентности. Низкие уровни адипонектина коррелируют с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [38]. Установлена также противоопухолевая активность адипонектина. Метаанализ 12 эпидемиологических исследований показал 3%-ное снижение риска рака эндометрия при увеличении уровня адипонектина на 1 мкг/мл и 14%-ное – при увеличении его уровня на 5 мкг/мл [39]. Изоформы рецептора адипонектина *adipo-R1* и *adipo-R2* экспрессируются эпителиальными и стромальными клетками нормальной ткани эндометрия и клетками рака эндометрия HEC-1-A и RL95-2 [40, 41]. Проапоптотические и антипролиферативные эффекты адипонектина в клетках рака эндометрия реализуются через AMPK/ERK и AKT-сигнальные пути [42].

Авторы [43] сообщают о наличии сильной связи между уровнем лептина в крови и инсулинорезистентностью. Метаанализ результатов шести исследований показал, что высокий уровень лептина является независимым фактором риска рака эндометрия [44]. Изоформы рецептора лептина *Ob-Ra* и *Ob-Rb* экспрессируются клетками линий рака эндометрия Ishikawa, ECC-1, HEC-1-A, HEC-1-B, RL95-2 и AN3CA [45]. Выявлена связь уровня экспрессии лептина и его рецепторов в образцах ткани со злокачественностью, инвазией и метастазированием рака эндометрия [46]. Установлено, что лептин стимулирует пролиферацию и способствует инвазивности клеток рака эндометрия. Эти эффекты опосредованы активацией JAK2/STAT3, MAPK/ERK, PI3K/AKT и COX-2 сигнальных путей [45, 47]. *In vitro* на модели эндометриальной карциномы показано, что лептин усиливает экспрессию ароматазы (P450arom) и синтез

эстрадиола опухолевыми клетками, что предполагает вовлечение эстрогенов в опосредование пролиферативных эффектов лептина [48]. Активация лептином ядерного фактора-kB вызывала снижение апоптоза в клетках рака эндометрия Ishikawa и HEC-1A EC [49]. Лептин также повышал экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора VEGF 2-го типа (VEGFR2). Эти эффекты лептина были более выражены в эпителиальных клетках аденокарциномы эндометрия по сравнению с клетками эндометрия при доброкачественных пролиферативных изменениях [50].

Многофункциональный адипокин, ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), рассматривается в качестве фактора риска инсулинорезистентности [51] и связан с высоким риском метаболического синдрома [52]. Уровни PAI-1 значительно выше в ткани рака эндометрия по сравнению с нормальным [53] и гиперпластическим эндометрием [54]. Показана связь увеличенных уровней PAI-1 в опухолях с сокращением безрецидивной и общей выживаемости больных раком эндометрия [55, 56]. Согласно результатам исследования E. Steiner [55], комбинация высоких концентраций активатора плазминогена урокиназного типа uPA (>5 нг/мг общего белка) и PAI-1 (>20 нг/мг общего белка) в цитозоле опухолевых клеток может служить фактором риска прогрессирования рака эндометрия.

Метформин является основным антигипергликемическим препаратом при лечении сахарного диабета 2-го типа, основной механизм действия которого направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина. Метформин ингибирует синтез глюкозы и липидов в печени и увеличивает поглощение глюкозы мышцами, приводя к снижению уровня инсулина, необходимого для регуляции сыровоточного уровня глюкозы. Весьма важным направлением в изучении механизмов действия метформина является выяснение его противоопухолевых эффектов, как системных, так и прямого действия. Системный эффект метформина проявляется в снижении уровней циркулирующих инсулина и IGF-1, обладающих митогенной активностью [57]. Прямое действие метформина в опухолевых клетках связывают с активацией АМФ-зависимой киназы (АМПК). Метформин входит в клетки через транспортер органических катионов (Oct 1) и ингибирует комплекс I дыхательной

транспортной цепи, приводя к снижению продукции АТФ, увеличению соотношения АМФ/АТФ и активации АМПК [58]. АМПК является мощным ингибитором mTOR-сигнального пути, вовлеченного в регуляцию синтеза белка, а следовательно, и клеточного роста, через фосфорилирование рибосомального белка S6.

На линиях клеток рака эндометрия показано, что сверхтерапевтические концентрации метформина останавливают клеточную пролиферацию, индуцируют фосфорилирование АМПК и снижают фосфорилирование белка S6 [59]. Противоопухолевые эффекты метформина подтверждены *in vivo* на модели ксенотрансплантата клеток рака эндометрия у мышей. Метформин снижал фосфорилирование S6 и средний вес опухоли [60]. В клетках разных линий рака эндометрия метформин индуцировал G1-блокаду клеточного цикла, увеличивал апоптоз и снижал экспрессию обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT) [50, 61]. Вовлечение АМПК-mTOR-сигнального пути в индуцированную метформином блокаду клеточного цикла и регуляцию активности теломеразы анализируется в работах L. Cantrell et al. и H. Motoshima et al. [61, 62].

Имеются также сведения, что антипролиферативные и проапоптотические эффекты метформина могут реализовываться АМПК-независимыми путями. Показана способность метформина снижать секрецию IGF-1 клетками линий рака эндометрия Ishikawa и JES, экспрессию этими клетками рецептора IGF-1 и, как следствие, подавлять активность PI3K/АКТ-сигнального пути [63]. Выяснен механизм подавления метформином митогенного Ras-МАРК-сигнального пути. В клетках линий рака эндометрия метформин вызывает транслокацию K-RAS из плазматической мембраны в цитозоль и эндомембраны, предотвращая K-Ras-зависимую МАРК активацию [59].

In vitro показана индукция метформином аутофагии в клетках Ishikawa. Авторами [64] впервые установлена связь аутофагии с апоптозом. Ингибирование аутофагии приводило к снижению метформин-индуцированного апоптоза опухолевых клеток.

Метформин оказывает также антиэстрогенное действие. Он подавляет активность ароматазы [65] и снижает экспрессию рецепторов эстрогенов. По данным J. Zhang [66], подавление метформином эстроген-индуци-

рованной пролиферации клеток рака эндометрия человека сопровождалось снижением экспрессии эстрогенов. Снижение экспрессии эстрогена регистрировали также в опухолевых образцах больных диабетом и раком эндометрия I типа, принимавших метформин [67]. В то же время метформин вызывает повышение экспрессии рецепторов прогестерона клетками рака эндометрия [68], что может способствовать усилению терапевтического эффекта при комбинированном применении метформина с препаратами прогестерона.

Согласно данным K. Dallaglio et al. [69], метформин проявляет антиангиогенную активность *in vitro* и *in vivo*. Препарат контролирует также миграцию и инвазивность клеток рака эндометрия. В. Tan et al. [70] показали, что способность клеток рака эндометрия к инвазии существенно подавлялась сывороткой больных СПКЯ, принимавших метформин в течение 6 месяцев, по сравнению с эффектом сыворотки пациенток, не принимавших препарат.

Снижение уровня активных форм кислорода при действии метформина ограничивает повреждение ДНК и мутагенез [71].

Известно также об иммуноопосредованном противоопухолевом эффекте метформина. У мышей-опухоленосителей препарат вызывал увеличение числа CD8⁺-опухольинфильтрирующих лимфоцитов, предотвращал апоптоз и снижение функциональной активности этих клеток, проявляющейся уменьшением продукции ИЛ-2, ФНО- α и ИФ- γ [72].

Эпидемиологические, предклинические и клинические исследования ранней фазы дали основание предположить, что метформин может быть эффективен в качестве противоопухолевого препарата при опухолях, связанных с инсулинорезистентностью и ожирением.

В ряде исследований проанализирована возможная роль метформина в снижении риска развития рака эндометрия. Исследованиями С. Becker et al. [73] и J. Luo et al. [74] не выявлена связь приема метформина с риском развития рака эндометрия. В работе С. Tseng [75] проанализирован 478 921 случай диабета 2-го типа и показано, что применение метформина значительно снижает риск развития рака эндометрия. Связь усиливалась с увеличением кумулятивной дозы метформина.

Проанализирована связь приема метформина с выживаемостью больных раком эндо-

метрия. Ретроспективный анализ 1495 случаев рака эндометрия показал увеличение безрецидивной и общей выживаемости у постменопаузальных женщин с диабетом и раком эндометрия, принимавших метформин [76]. В другом ретроспективном когортном исследовании у больных раком эндометрия II типа обнаружено улучшение выживаемости у пациенток с диабетом, леченных метформином, по сравнению с таковой у больных, не принимавших препарат, и пациенток без диабета. Отсутствие связи между применением метформина и общей выживаемостью у больных раком эндометрия I типа, по мнению авторов, может быть объяснено меньшим числом смертей у этих пациенток [77]. Метаанализ 28 исследований показал снижение риска смерти от всех причин и смерти, связанной с опухолью, у больных диабетом и раком эндометрия, принимавших метформин [78].

Проведено несколько исследований, в которых больные раком эндометрия, не страдающие диабетом, предоперационно в течение 4–6 недель получали метформин (850–2250 мг/день) [79–81]. Сыворотку крови и образцы ткани эндометрия отбирали до и после приема метформина (при гистерэктомии). В образцах ткани после лечения метформином отмечено снижение уровня маркера пролиферации Ki67 и фосфорилированного (p) белка S6 [79, 80], а также повышение уровней p-AMPK и белка p27 [81].

Терапевтический эффект метформина тестирован у больных с гиперплазией эндометрия и раком эндометрия ранней стадии. Описан случай применения метформина у 37-летней женщины с гиперплазией эндометрия. Регрессию заболевания регистрировали после месячного приема препарата [82]. Z. Shen et al. [83] сообщили о положительном результате лечения метформином и оральными контрацептивами двух больных с прогестин-резистентной атипической гиперплазией эндометрия. В исследовании у пяти молодых женщин с диагнозом рак эндометрия I типа IA стадии метформин применяли с эстриолом, прогестероном и эргокриптином. Через шесть месяцев лечения и в течение последующих двух лет гистопатологическое исследование не выявляло раковых клеток [84]. Отсутствие раковых клеток наблюдали также у женщин с СПКЯ и ранней стадией рака эндометрия после шестимесячного лечения комбинаци-

ей метформина и оральных контрацептивов [85]. Оценен эффект комбинации метформина с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) у 17 больных раком эндометрия и 19 пациенток с атипичной гиперплазией эндометрия. Ожирение и инсулинорезистентность были отмечены у большинства пациенток. Больные получали МПА (400 мг/день) и метформин (от 750 до 2250 мг/день) в течение 24 недель. В случае частичного ответа в указанный срок лечение продолжалось еще 12 недель. Через 36 недель у 31 пациентки (86,1 %) был достигнут полный ответ, у остальных наблюдали частичный ответ. Через 34 месяца (медиана периода наблюдения) величина рецидивирования составила 6,4 %, в то время как при лечении МПА этот показатель составлял 30–50 % [86].

У женщин с рецидивным или метастатическим раком эндометрия, принимавших ингибиторы mTOR и метформин, наблюдали тенденцию к замедлению прогрессирования заболевания [87].

Исследования на животных показали, что метформин потенцирует цитотоксический эффект цисплатина и паклитаксела в клетках рака эндометрия [59, 88]. Эффект метформина, по данным L. Dong et al., частично может быть опосредован его способностью подавлять экспрессию глиоксилазы I. Повышенная экспрессия этого фермента связана с химиорезистентностью опухолей [88].

Результаты исследований дают основание предположить, что использование метформина может помочь сохранить фертильность у больных с ранней стадией рака эндометрия, способствовать улучшению эффективности противоопухолевого лечения, снижению его побочных эффектов и улучшению качества жизни больных с распространенным раком эндометрия. В настоящее время продолжается интенсивное исследование механизмов противоопухолевого действия метформина, а также проводятся многочисленные клинические испытания, направленные на оценку противоопухолевого эффекта метформина у онкологических больных, страдающих диабетом, и пациентов без диабета. Результаты этих исследований позволят шире раскрыть противоопухолевый потенциал препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, а также определить группы пациентов, у которых применение данных препаратов будет наиболее эффективным.

Литература

1. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. – Режим доступа: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Key T.J. The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk / T.J. Key, M.C. Pike // *Br. J. Cancer.* – 1988. – Vol. 57, № 2. – P. 205–212.
3. Prospective evaluation of glucose tolerance and insulin resistance among patients with endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia / A. Mitsuhashi, S. Hanawa, N. Yamamoto et al.: 39th ESMO Congress, 26–30 september 2014, Madrid, Spain // *Ann. Oncol. (Suppl.4).* – 2014. – 928 p.
4. Prospective evaluation of insulin resistance among endometrial cancer patients / J.K. Burzawa, K.M. Schmeler, P.T. Soliman et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 4. – P. 355.e1–355.e7.
5. Case-control study of markers of insulin resistance and endometrial cancer risk / C.M. Friedenreich, A.R. Langley, T.P. Speidel et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 785–792.
6. *Berstein L.M.* Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer / L.M. Berstein, J.O. Kvatchevskaya, T.E. Poroshina // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 130, № 11. – P. 687–693.
7. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer / M.J. Gunter, D.R. Hoover, H. Yu et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 4 – P. 921–929.
8. Hyperinsulinemia is associated with endometrial hyperplasia and disordered proliferative endometrium: a prospective cross-sectional study / W. Shan, C. Ning, X. Luo et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132, № 3. – P. 606–610.
9. *Jenabi E.* The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis / E. Jenabi, J. Poorolajal // *Public Health.* – 2015. – Vol. 129, № 7. – P. 872–880.
10. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Liao, D. Zhang, C. Mungo et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 163–171.
11. *Barry J.A.* Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J.A. Barry, M.M. Azizia, P.J. Hardiman // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 748–758.
12. Preliminary investigation of the expression and functions of insulin receptor isoforms in endometrial carcinoma / G. Zhang, X.P. Li, J.L. Wang, L.H. Wei // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47, № 11. – P. 839–845.
13. Overexpression of the insulin receptor isoform A promotes endometrial carcinoma cell growth / C.F. Wang, G. Zhang, L.J. Zhao et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e69001.
14. *Ogawa K.* Exploration of genetic alterations in human endometrial cancer and melanoma: distinct tumorigenic pathways that share a frequent abnormal PI3K/AKT cascade / K. Ogawa, C. Sun, A. Horii // *Oncol. Rep.* – 2005. – Vol. 14, № 6. – P. 1481–1485.
15. Mitogenic and antiapoptotic effects of insulin in endometrial cancer are phosphatidylinositol 3-kinase/Akt dependent / Y. Wang, S. Hua, W. Tian et al. // *Gynecol Oncol.* – 2012. – Vol. 125, № 3. – P. 734–741.
16. Extracellular signal-regulated protein kinase activation in endometrium with polycystic ovary syndrome and its significance / X.R. Song, H.Y. Zhang, Y.F. Zhang et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2010. – Vol. 45, № 10. – P. 767–771.
17. *Nahum R.* Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro / R. Nahum, K.J. Thong, S.G. Hillier // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10, № 1. – P. 75–81.
18. *Fottner C.* Regulation of steroidogenesis by insulin-like growth factors (IGFs) in adult human adrenocortical cells: IGF-I and, more potently, IGF-II preferentially enhance androgen biosynthesis through interaction with the IGF-I receptor and IGF-binding proteins / C. Fottner, D. Engelhardt, M.M. Weber // *J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 158, № 3. – P.409–417.
19. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome / C.G. Baptiste, M.C. Battista, A. Trottier et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 122, № 1–3. – P. 42–52.

20. *Kalme T.* Comparative studies on the regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) and sex hormone-binding globulin (SHBG) production by insulin and insulin-like growth factors in human hepatoma cells / T. Kalme, H. Koistinen, M. Loukovaara // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 86, № 2. – P. 197–200.
21. Study on relationship between endogenous androgens and insulin resistance at the different stages of postmenopause / Y.K. Cao, S.F. Zhang, S.E. Zou et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol. 48, № 10. – P. 740–744.
22. The effect of insulin on aromatase activity in isolated human endometrial glands and stroma / J.F. Randolph Jr., S. Kipersztok, J.W. Ayers et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 157, № 6. – P. 1534–1539.
23. FOXA1 promotes tumor cell proliferation through AR involving the Notch pathway in endometrial cancer / M. Qiu, W. Bao, J. Wang et al. // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 78.
24. Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Юнусова, Е.В. Шаншавили // *Сибирск. онкол. журнал.* – 2015. – № 1. – С. 5–12.
25. *Li L.* Pathological and immunohistochemical study on estrogen and progesterone receptors in endometrium of polycystic ovarian syndrome / L. Li, C. Yang, J. Qiao // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 1998. – Vol. 33, № 2. – P. 89–91.
26. *Lee I.I.* Influence of AKT on progesterone action in endometrial diseases / I.I. Lee, J.J. Kim // *Biol. Reprod.* – 2014. – Vol. 91, № 3. – Article 63.
27. *Huijgens A.N.* Factors predicting recurrent endometrial cancer / A.N. Huijgens, H.J. Mertens // *Facts Views Vis. Obgyn.* – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 179–186.
28. Yanase T. Sex hormones and metabolic function / T. Yanase, M. Tanabe, T. Nomiyama // *Nihon. Rinsho.* – 2015. – Vol. 73, № 4. – P. 571–575.
29. *Suba Z.* Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis / Z. Suba // *Pathol. Oncol. Res.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 123–133.
30. Tumor necrosis factor (TNF)- α , soluble TNF receptors and endometrial cancer risk: the EPIC study / L. Dossus, S. Becker, S. Rinaldi et al. // *Int. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 129, № 8. – P. 2032–2037.
31. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study / L. Dossus, S. Rinaldi, S. Becker et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2010. – Vol. 17, № 4. – P. 1007–1019.
32. The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma / H.O. Smith, N.D. Stephens, C.R. Qualls et al. // *Mol. Oncol.* – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 41–54.
33. Obesity and the endometrium: adipocyte-secreted proinflammatory TNF- α cytokine enhances the proliferation of human endometrial glandular cells / S. Nair, H. Nguyen, S. Salama, A. Al-Hendy // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – Article 368543.
34. Interleukin 6 promotes endometrial cancer growth through an autocrine feedback loop involving ERK-NF- κ B signaling pathway / Q. Che, B.Y. Liu, F.Y. Wang et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 446, № 1. – P. 167–172.
35. Effect of tumor necrosis factor- α on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance / S.A. Salama, M.W. Kamel, C.R. Diaz-Arrastia et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 1. – P. 285–293.
36. Activation of a positive feedback loop involving IL-6 and aromatase promotes intratumoral 17 β -estradiol biosynthesis in endometrial carcinoma microenvironment / Q. Che, B.Y. Liu, Y. Liao et al. // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 135, № 2. – P. 282–294.
37. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications / R. Simo, C. Saez-Lopez, A. Barbosa-Desongles et al. // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 26, № 7. – P. 376–383.
38. Endogenous peptides as risk markers to assess the development of insulin resistance / P. Fang, M. Shi, M. Yu et al. // *Peptides.* – 2014. – Vol. 51. – P. 9–14.
39. *Zheng Q.* Circulating adiponectin and risk of endometrial cancer / Q. Zheng, H. Wu, J. Cao // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0129824.
40. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium / Y. Takemura, Y. Osuga, T. Yamauchi et al. // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147, № 7. – P. 3203–3210.

41. Human adiponectin inhibits cell growth and induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells, HEC-1-A and RL95 2 / L. Cong, J. Gasser, J. Zhao et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 713–720.
42. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in endometrial carcinoma by the AdipoRs/AMPK pathway / L. Zhang, K. Wen, X. Han et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 137, № 2. – P. 311–320.
43. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China / H. Zuo, Z. Shi, B. Yuan et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e54615.
44. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis / P.P. Wang, X.Y. He, R. Wang et al. // *Cell Physiol. Biochem.* – 2014. – Vol. 34, № 5 – P. 1477–1484.
45. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells / J. Gao, J. Tian, Y. Lv et al. // *Cancer Sci.* – 2009. – Vol. 100, № 3. – P. 389–395.
46. Correlation analysis between the expressions of leptin and its receptor (ObR) and clinicopathology in endometrial cancer / Y. Zhang, L. Liu, C. Li, H. Ai // *Cancer Biomark.* – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 353–359.
47. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways / D. Sharma, N.K. Saxena, P.M. Vertino, F.A. Anania // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 629–640.
48. Leptin promotes human endometrial carcinoma cell proliferation by enhancing aromatase (P450arom) expression and estradiol formation / L. Liu, L. Wang, J. Zheng, G. Tang // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 198–201.
49. Leptin inhibits the apoptosis of endometrial carcinoma cells through activation of the nuclear factor κ B-inducing kinase/I κ B kinase pathway / X. Zhou, H. Li, Y. Chai, Z. Liu // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2015. – Vol. 25, № 5. – P. 770–778.
50. Leptin regulation of proangiogenic molecules in benign and cancerous endometrial cells / C. Carino, A.B. Olawaiye, S. Cherfils et al. // *Int. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 123, № 12. – P. 2782–2790.
51. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1 / L.J. Ma, S.L. Mao, K.L. Taylor et al. // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53, № 2. – P. 336–346.
52. Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) is a valuable biomarker for predicting the metabolic syndrome (MS) in institutionalized elderly residents in Taiwan / Y.Y. Chou, W.H. Sheu, Y.J. Tang et al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2009. – Vol. 49 (Suppl 2). – P. S41–S45.
53. Clinical relevance of urokinase-type plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor type 1 in endometrial cancer / C. Tecimer, D.L. Doering, L.J. Goldsmith et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 80, № 1. – P. 48–55.
54. Фактор роста эндотелия сосудов и компоненты системы активации плазминогена при раке и гиперплазии эндометрия / Е.С. Герштейн, Е.В. Грицаенко, М.Е. Щербаков и др. // *Вопросы онкологии.* – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 725–729.
55. Role of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) for prognosis in endometrial cancer / E. Steiner, K. Pollow, D. Hasenclever et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108, № 3. – P. 569–567.
56. A potency of plasminogen activation system in long-term prognosis of endometrial cancer: a pilot study / S. Dariusz, M. Agnieszka, R. Elzbieta et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol. 163, № 2. – P. 193–199.
57. Kasznicki J. Metformin in cancer prevention and therapy / J. Kasznicki, A. Sliwinska, J. Drzewoski // *Ann. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 57.
58. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview / B. Viollet, B. Guigas, N.S. Garcia et al. // *Clin. Sci. (Lond).* – 2012. – Vol. 122, № 6. – P. 253–270.
59. Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway / R.K. Hanna, C. Zhou, K.M. Malloy et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125, № 2. – P. 458–469.
60. Another surprise from Metformin: Novel mechanism of action via K-Ras influences endometrial cancer response to therapy / D.A. Iglesias, M.S. Yates, D. van der Hoeven et al. // *Mol. Cancer Ther.* – 2013. – Vol. 12, № 12. – P. 2847–2856.

61. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation—implications for a novel treatment strategy / L.A. Cantrell, C. Zhou, A. Mendivil et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 116, № 1. – P. 92–98.
62. AMPK and cell proliferation-AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer / H. Motoshima, B.J. Goldstein, M. Igata, E. Araki // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 574 (Pt 1). – P. 63–71.
63. Metformin down-regulates endometrial carcinoma cell secretion of IGF-1 and expression of IGF-1R / Y. Zhang, M.X. Li, H. Wang et al. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 221–225.
64. Metformin impairs growth of endometrial cancer cells via cell cycle arrest and concomitant autophagy and apoptosis / A. Takahashi, F. Kimura, A. Yamanaka et al. // *Cancer Cell Int.* – 2014. – Vol. 14. – P. 53.
65. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase / K.A. Brown, N.I. Hunger, M. Docanto et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 123, № 2. – P. 591–596.
66. Effects of metformin on the estrogen-induced proliferation and the expression of ER in human endometrial cancer cells / J. Zhang, B. Zhang, Z. Yin et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2014. – Vol. 49, № 12. – P. 932–937.
67. Does metformin affect ER, PR, IGF-1R, β -catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer ? / A. Markowska, M. Pawłowska, V. Filas et al. // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 76.
68. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells / Y. Xie, Y.L. Wang, L. Yu et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 126, № 3–5. – P. 1113–1120.
69. Paradoxical effects of metformin on endothelial cells and angiogenesis / K. Dallaglio, A. Bruno, A.R. Cantelmo et al. // *Carcinogenesis.* – 2014. – Vol. 35, № 5. – P. 1055–1066.
70. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells / B.K. Tan, R. Adya, J. Chen et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 3. – P. 808–816.
71. Metformin reduces endogenous reactive oxygen species and associated DNA damage / C. Algire, O. Moiseeva, X. Deschenes-Simard et al. // *Cancer Prev. Res (Phila).* – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 536–543.
72. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin / S. Eikawa, M. Nishida, S. Mizukami et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015. – Vol. 112, № 6. – P. 1809–1814.
73. Metformin and the risk of endometrial cancer: a case-control analysis / C. Becker, S.S. Jick, C.R. Meier, M. Bodmer // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 129, № 3. – P. 565–569.
74. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer / J. Luo, S. Beresford, C. Chen et al. // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 111, № 7. – P. 1432–1439.
75. Tseng C.H. Metformin and endometrial cancer risk in Chinese women with type 2 diabetes mellitus in Taiwan / C.H. Tseng // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 138, № 1. – P. 147–153.
76. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer / E.M. Ko, P. Walter, A. Jackson et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132, № 2. – P. 438–442.
77. Metformin use and endometrial cancer survival / N.S. Nevadunsky, A. Van Arsdale, H.D. Strickler et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 132, № 1. – P. 236–240.
78. Zhang Z.J. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis / Z.J. Zhang, S. Li // *Diabetes Obes. Metab.* – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 707–710.
79. Antidiabetic doses of metformin decrease proliferation markers in tumors of patients with endometrial cancer / I. Laskov, L. Drudi, M.C. Beauchamp et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 607–614.
80. Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endometrial cancer / K.M. Schuler, B.S. Rambally, M.J. DiFurio et al. // *Cancer Med.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 161–173.
81. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a preoperative prospective trial / A. Mitsushashi, T. Kiyokawa, Y. Sato, M. Shozu // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, № 19. – P. 2986–2995.
82. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent / D.R. Session, K.R. Kalli, I.S. Tummon et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 405–407.

83. Shen Z.Q. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives / Z.Q. Shen, H.T. Zhu, J.F. Lin // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 112, № 2 (Pt 2). – P. 465–467.

84. Stanosz S. An attempt at conservative treatment in selected cases of type I endometrial carcinoma (stage I a/G1) in young women / S. Stanosz // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 365–369.

85. Combination of Diane-35 and metformin to treat early endometrial carcinoma in PCOS women with insulin resistance / X. Li, J.R. Guo, J.F. Lin et al. // *J. Cancer.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 173–181.

86. A phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: ASCO Annual Meeting, 2014 / A. Mitsuhashi, H. Usui, Y. Satoh et al. // *J. Clin. Oncol.* – Vol. 32, № 15 (Suppl.). – Abstr. 5592.

87. Molecular determinants of outcome with mammalian target of rapamycin inhibition in endometrial cancer / H.J. Mackay, E.A. Eisenhauer, S. Kamel-Reid et al. // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, № 4. – P. 603–610.

88. Metformin sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy by repressing glyoxalase I expression / L. Dong, Q. Zhou, Z. Zhang et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol. 38, № 8. – P. 1077–1085.

I.A. Громакова, П.П. Сорочан, Н.Е. Прохач, В.С. Сухін, Т.С. Бакай, І.С. Громакова
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ І РАК ЕНДОМЕТРІЯ

Представлені епідеміологічні докази зв'язку інсулінорезистентності з ризиком розвитку раку ендометрія. Розглянуті канцерогенні ефекти пов'язаних з інсулінорезистентністю чинників і узагальнені результати досліджень застосування метформіну – препарату, що підвищує чутливість тканин до інсуліну, у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія і раком ендометрія.

Ключові слова: рак ендометрія, інсулінорезистентність, метформін.

I.A. Gromakova, P.P. Sorochan, N.E. Prokhach, V.S. Sukhin, T.S. Bakay, I.S. Gromakova
INSULIN RESISTANCE AND ENDOMETRIAL CANCER

Epidemiological evidence for the association between insulin resistance and risk of endometrial cancer development has been presented. Cancerogenic effects of factors associated with insulin resistance have been considered and results of studies of metformin – a medication raising tissue sensitivity to insulin, in patients with endometrium hyperplastic processes and endometrial cancer are generalised.

Key words: insulin resistance, endometrial cancer, metformin.

Поступила 25.10.15

УДК 615.011:547.857.4

*К.А. Дученко**, *В.І. Корнієнко**, *Б.А. Самура***, *О.В. Ладогубець**,
*М.І. Романенко****, *Д.Г. Іванченко****

**Харківська державна зооветеринарна академія*

***Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

****Запорізький державний медичний університет*

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-N-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПІЛ- 8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності і впливу на видільну функцію нирок лабораторних тварин вперше синтезованих 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну. Встановлено, що найбільшу діуретичну активність виявив 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси)пропіл-8-діетиламінотеофілін (сполука 5), який у дозі 18,3 мг/кг збільшував виділення сечі у щурів на 157,6 % і за діуретичним ефектом перевищував активність гідрохлортіазиду на 73,2 %. 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і дослідження діуретичної активності з метою створення на їх основі високоєфективних засобів для поліпшення видільної функції нирок.

Ключові слова: 7-(2-гідрокси-3-п-метоксифенокси)пропіл-8-заміщені теофіліну, гостра токсичність, діуретична активність.

Важливою проблемою клінічної нефрології є лікарська корекція порушень регуляції стабільності осмотичної концентрації фізіологічно активних речовин у плазмі крові. Регуляція рефлекторними механізмами швидкості цих процесів забезпечує виконання нирками їх ренальної функції. Підвищення рівня натрію в крові та міжклітинному просторі призводить до підвищення осмотичного тиску, затримання води в міжтканинному просторі і утворення набряків [1–3]. Симптоми хвороби людини відображають порушення тих або інших функцій нирок внаслідок патологічних процесів у нирках, які проявляються при артеріальній гіпертензії, хронічній серцевій недостатності, нефротичному синдромі, хронічній нирковій недостатності, ожирінні, нецукровому діабеті [4–6]. При лікуванні артеріальної гіпертензії використовують комбіновану фармакотерапію: β-адреноблокатори, блокатори ангіотензину II (валсартан, ірбесартан) та тіазидних діуретиків (гідрохлортіазид), які сприяють зниженню реабсорбції іонів натрію в проксимальних каналах нирок, виведенню іонів натрію, магнію, кальцію та сечової кислоти [4, 7, 8].

При лікуванні порушень водно-електролітного балансу проводиться фармакологічна корекція екскреторної функції нирок за допомогою діуретичних препаратів. Поряд з вираженим діуретичним ефектом сечогінні засоби проявляють небажану побічну дію: гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, метаболічний ацидоз, гіперліпідемію, гіперглікемію, азотемію, порушення білкового обміну та ін. [4], які обмежують їх застосування в клінічній практиці. Пошук біологічно активних речовин, які покращують видільну функцію нирок, проводиться серед різних груп органічних сполук. Нашу увагу привернули похідні ксантину, які відіграють важливу роль в корекції діяльності організму людини [8–10].

У зв'язку з цим важливим завданням є створення нових ефективних препаратів для покращення діяльності нирок і збільшення сечовиділення при патологічних станах. Пошук нових діуретичних засобів для фармакологічної корекції діяльності нирок є важливою проблемою сучасної фармакології.

Метою даної роботи було дослідження залежності гострої токсичності і діуретичної активності від хімічної структури в ряду

© К.А. Дученко, В.І. Корнієнко, Б.А. Самура та ін., 2015

вперше синтезованих 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну на лабораторних тваринах.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були 11 сполук у ряду 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну, синтез яких здійснено на кафедрі біологічної хімії Запорізького державного медичного університету*.

Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- та мас-спектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота синтезованих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Дані речовини є білими кристалічними порошками, без запаху, з гірким смаком. Дані сполуки не розчинні у воді, легко розчинні в диметилформаміді, диметилсульфоксиді, практично не розчинні в ефірі, етанолі, хлороформі.

Дослідження гострої токсичності 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну проведено на інтактних білих нелінійних мишах масою 20–24 г. ЛД₅₀ вираховували за методом Кьорбера [11]. Діуретичну активність даних сполук вивчали на білих щурах лінії Вістар масою 180–195 г за методом Є.Б. Берхіна [12, 13]. Досліджувані

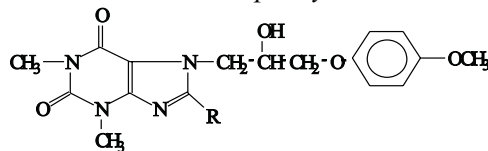
ципами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [13].

Одержані результати обраховані методами варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента [14].

Результати та їх обговорення. Аналіз отриманих результатів (табл. 1) показав, що ЛД₅₀ знаходиться в інтервалі від 225 до 535 мг/кг. Найбільш токсичною була сполука 8-7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-*n*-гексиламінотеофілін (ЛД₅₀=225 мг/кг). Заміна у 8-му положенні *n*-гексиламінового радикалу (сполука 8) на *n*-бутиламіновий (сполука 3), (4-фенілпіперазин-1-іл) (сполука 1), *n*-метилбензиламіновий (сполука 9), *n*-пропіламіновий (сполука 4), діетиламіновий (сполука 5), (3-імідазоліл-1-)пропіламіновий (сполука 2), діметиламіновий (сполука 7) та *m*-толїламіновий (сполука 11), етиламіновий (сполука 6), аміновий (сполука 10) в молекулі 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну приводить до зменшення гострої токсичності вперше синтезованих органічних сполук.

У відповідності до класифікації К.К. Сидорова [15] серед досліджених сполук у ряду

Таблиця 1. Гостра токсичність 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну



| Сполука | Шифр | R | ЛД ₅₀ , мг/кг |
|---------|--------|------------------------------|--------------------------|
| 1 | γ-3510 | (4-фенілпіперазин-1-іл) | 285,0±15,8 |
| 2 | γ-3133 | (3-імідазоліл-1-)пропіламіно | 430,0±32,4 |
| 3 | γ-3132 | <i>n</i> -бутиламіно | 265,0±16,2 |
| 4 | γ-3123 | <i>n</i> -пропіламіно | 335,0±16,9 |
| 5 | γ-3122 | діетиламіно | 365,0±16,7 |
| 6 | γ-3121 | етиламіно | 455,0±10,2 |
| 7 | γ-3120 | диметиламіно | 438,0±7,12 |
| 8 | γ-3205 | <i>n</i> -гексиламіно | 225,0±17,5 |
| 9 | γ-3206 | <i>n</i> -метилбензиламіно | 296,0±6,2 |
| 10 | γ-3118 | <i>n</i> -метилбензиламіно | 535,0±15,8 |
| 11 | γ-3448 | <i>m</i> -толїламіно | 442,0±15,1 |

речовини в дозі 0,05 ЛД₅₀ та препарат порівняння гідрохлортіазид вводили внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда. Утримання тварин і експерименти проводились у відповідності з Положеннями і прин-

7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну всі 11 сполук відносять до помірно токсичних.

Результати вивчення впливу 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміще-

*Керівник – докт. фарм. наук, проф. М.І. Романенко.

них теофіліну на діяльність нирок у щурів (табл. 2) свідчать, що сполуки 1, 3–6, 8–11 стимулюють видільну функцію нирок у щурів,

нотеофіліну виявила виражений антидіуретичний ефект і за 4 год зменшувала видільну функцію нирок на 38,8 % ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Діуретична активність 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну

| Сполука | Шифр | Доза, мг/кг | Діурез | | | |
|-----------------|----------------|-------------|------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | | | через 2 год | | через 4 год | |
| | | | ($M \pm m$) мл | % до контролю | ($M \pm m$) мл | % до контролю |
| 1 | γ -3510 | 14,3 | 2,44 \pm 0,13* | 178,1 | 4,04 \pm 0,22* | 146,4 |
| 2 | γ -3133 | 21,5 | 1,11 \pm 0,07 | 81,0 | 1,69 \pm 0,13* | 61,2 |
| 3 | γ -3132 | 13,8 | 2,14 \pm 0,14* | 156,2 | 3,93 \pm 0,22* | 142,4 |
| 4 | γ -3123 | 16,8 | 2,54 \pm 0,16* | 185,4 | 5,71 \pm 0,09# | 206,9 |
| 5 | γ -3122 | 18,3 | 3,17 \pm 0,19# | 231,4 | 7,11 \pm 0,28# | 257,6 |
| 6 | γ -3121 | 22,8 | 2,47 \pm 0,09* | 180,3 | 5,66 \pm 0,32** | 205,1 |
| 7 | γ -3120 | 21,9 | 1,40 \pm 0,12 | 102,2 | 2,54 \pm 0,15 | 107,6 |
| 8 | γ -3205 | 11,3 | 2,09 \pm 0,16* | 152,6 | 4,01 \pm 0,19 | 145,3 |
| 9 | γ -3206 | 14,8 | 2,82 \pm 0,15# | 205,8 | 6,13 \pm 0,24# | 222,1 |
| 10 | γ -3118 | 26,8 | 2,39 \pm 0,14* | 174,4 | 4,97 \pm 0,16* | 180,1 |
| 11 | γ -3448 | 22,1 | 2,71 \pm 0,24* | 197,8 | 4,26 \pm 0,18* | 154,3 |
| Гідрохлортіазид | | 25,0 | 2,57 \pm 0,11 | 186,6 | 5,09 \pm 0,10* | 184,4 |
| Контроль | | – | 1,37 \pm 0,05 | 100 | 2,76 \pm 0,18 | 100 |

Примітка. * $p < 0,05$ і # $p < 0,01$ достовірність відміни з контролем.

підвищують діурез за 4 години спостереження в межах від 42,8 до 157,6 %.

Серед досліджених сполук найбільшу діуретичну активність виявила 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-діетиламінотеофілін (сполука 5), яка сприяла збільшенню екскреції сечі у щурів на 157,6 % ($p < 0,01$). Заміна у 8-му положенні молекули 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну діетиламінового радикала на *n*-метилбензиламіновий (сполука 9) *n*-пропіламіновий (сполука 4) та етиламіновий (сполука 5) призводить до зменшення діуретичної активності з 157,6 до 105,1 %. 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-диметиламінотеофіліну (сполука 7) не впливала на видільну функцію нирок у лабораторних тварин.

Сполука 2-7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-(3-імідазоліл-1-)-пропіламі-

Таким чином, проведені дослідження показали, що сполука 5 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-діетиламінотеофілін перевершує діуретичну дію гідрохлортіазиду на 73,2 % і може бути рекомендована для подальшого доклінічного дослідження.

Висновки

1. Найбільшу діуретичну активність проявила сполука 5 – 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-діетиламінотеофілін, яка збільшувала фільтраційну діяльність нирок у щурів на 157,6 % і перевищувала діуретичний ефект гідрохлортіазиду в 1,87 раза.

2. Похідні 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропіл-8-заміщених теофіліну є перспективною групою в хімічному та фармакологічному відношенні для пошуку і створення на їх основі активних фармакологічних речовин.

Література

1. Глезер Г.А. Диуретики : руководство для врачей / Г.А. Глезер. – Москва: Интербук-бизнес, 1993. – 352 с.
2. Глезер М.Г. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / М.Г. Глезер, Г.А. Глезер. – Москва: Авиценна; Юнити, 1996. – 584 с.
3. The effect of aminophylline on renal colic: a randomized double blind controlled trial / Н. Djaladat, Р. Tajik, S.A. Fard, S. Alehashemi // South. Med. J. –2007; November. – Vol. 100. – Issue 11. – P. 1081–1084.
4. Джеймс А. Шейман. Патологическая почка / Джеймс А. Шейман: пер. с англ. – 2-е изд., испр. – Москва – Санкт-Петербург: Бином; Невский Диалект, 1999. – 206 с.

5. Kim E.D. Editorial Comment on Djaladat's «The Effect on Aminophylline of Renal Colic» / E.D. Kim // South. Med. J. – 2007. – Vol. 100. – P. 2071–2074.
6. Ng G.Y. Aminophylline as an adjunct diuretic for neonates case series / G.Y. Ng, E.H. Baker // Int. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 110, № 1. – P. 122–124.
7. Muniz P. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth / P. Muniz, N. Fortuno, G. Zalba // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 14–17.
8. Possible involvement of organic anion and cation transporters in renal excretion of xanthine derivatives, 3-methylxanthine and enprofylline / M. Nadai, M. Kato, Yoshizumi et al. // J. Life Sci. – 2007. – Vol. 22, № 15. – P. 1175–1182.
9. Синтез та антиоксидантна дія лііденгідразинопохідних 3-метил-7-*n*-фторбензилксантину / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, І.Ф. Беленічев та ін. // Запорозький медичинський журнал. – 2007. – № 4 (43). – С. 154–157.
10. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-тіозаміщених 1-*n*-хлорбензилтеоброміну / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Л.В. Євсєєва та ін. // Запорозький медичинський журнал. – 2007. – № 6 (45). – С. 125–128.
11. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – Москва, 2000. – 352 с.
12. Берлин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берлин // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 311.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
14. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
15. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47–60.

Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура, Е.В. Ладогубец, М.И. Романенко, Д.Г. Иванченко
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ) ПРОПИЛ-8-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

Проведено експериментальне дослідження гострої токсичності та впливу на видільну функцію почек лабораторних тварин вперше синтезованих 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси) пропил-8-заміщених теофілліна. Найбільшу діуретичну активність проявив 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси) пропил-8-діетиламінотеофіллін (сполучення 5), який в дозі 18,3 мг/кг збільшив виділення мочи у крыс на 157,6 % і по діуретичному ефекту перевищив активність гідрохлортиазиду на 73,2%. 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси) пропил-8-заміщені теофілліна являються перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу та дослідження діуретичної активності з метою створення на їх основі високоєфективних засобів для покращення видільної функції почек.

Ключевые слова: 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-заміщені теофілліна, гостра токсичність, діуретична активність.

Е.А. Duchenko, V.I. Kornienko, B.A. Samura, E.V. Ladogubets, M.I. Romanenko, D.G. Ivanchenko
INVESTIGATION OF THE ACUTE TOXICITY AND DIURETIC ACTIVITY OF 7-(2-HYDROXY-3-*n*-МЕТОХУРФЕНОХУ)ПРОПЫЛ-8-SUBSTITUTED THEOPHYLLINE

An experimental study of an acute toxicity and renal function effect on laboratory animals of newly synthesized 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline were conducted. The highest diuretic activity was shown by 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-diethylaminotheophylline (compound 5), which in the dose of 18.3 mg/kg raised urine rat diuresis at 157.6% and its diuretic effect was higher than that of hydrochlorothiazide up to 73.2%. 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophyllines prospective group of organic substances for further synthesis and diuretic activity research directed on the creation of highly-effective drugs with better renal function on their core.

Key words: 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline, acute toxicity, diuretic activity.

Поступила 06.11.15

УДК 616.716.8-018.46-002.2-02-092-085

В.Д. Лук'ячук, Д.О. Гордійчук*****ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ****Харківський національний медичний університет*

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОГО ОДОНТОГЕННОГО ОСТЕОМІЄЛІТУ ТА ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ЙОГО ФАРМАКОТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Наведені фармакологічні засоби лікування гнійно-запальних захворювань, у тому числі одонтогенного остеомієліту, ще раз доводять необхідність їх всебічного впливу на етіологічні і патогенетичні ланки розвитку хвороби, а також на симптоматику захворювання. Фармакотерапія спрямована на усунення некротичного вогнища, ліквідацію запалення, стимуляцію обмінних процесів, попередження деструктивних змін кісткових структур та м'яких тканин ураженої зони, підвищення загальної реактивності організму. Крім того, вона повинна включати призначення антимікробних, дезінтоксикуючих, десенсибілізуючих, імуномодуючих, вітамінних препаратів.

Ключові слова: одонтогенний остеомієліт, етіопатогенез остеомієліту, антиоксиданти, остеопротектор.

Сучасні уявлення про етіологію та ключові аспекти патогенезу гнійно-запальних захворювань кісткової системи

Хронічний остеомієліт, зокрема щелепних кісток, – поширене захворювання, є актуальною проблемою теоретичної та практичної медицини. Цьому захворюванню присвячена велика кількість робіт. В них описані механізми виникнення і розвитку остеомієліту, визначені можливі збудники захворювання, розглянуті основні показники гомеостазу, виявлені загальні закономірності і особливості його клінічних проявів і перебігу. Ряд робіт присвячений удосконаленню методів діагностики та лікування [1–3].

Незважаючи на те, що хронічний одонтогенний остеомієліт, здавалося б, є добре вивченим, результати його лікування не можна вважати задовільними. Про це свідчить велика кількість місцевих і загальних ускладнень, що виникають у процесі лікування, а також у ранньому або віддаленому післяопераційних періодах [4].

Одонтогенний остеомієліт – гостре або хронічне інфекційне запальне захворювання кісток обличчя, при якому джерелом і вхідними воротами є мікрофлора кореневих каналів і зубоясенних кишень. Остеомієліт не має специфічного збудника, і захворювання

можуть викликати будь-які гноєрідні мікроорганізми [1, 2].

За умов одонтогенного остеомієліту вхідними воротами інфекції найчастіше (76,2 %) є нижні моляри, а потім вже нижні премоляри, верхні моляри і центральні різці.

В сучасних умовах як видовий склад мікрофлори, так і співвідношення збудників при хронічному одонтогенному остеомієліті не зазнали істотних змін. Як і раніше, переважає стафілокок – 87 % хворих [3]. Превалювання стафілококів пов'язане з їх високою патогенністю, швидкою пристосованістю до різноманітних чинників, у тому числі антибактеріальних засобів, із здатністю виробляти ферменти захисту, викликати через дію токсинів некроз тканин, руйнування еритроцитів і лейкоцитів, пригнічувати клітинну і гуморальну ланки імунітету, чинити алергізуючу дію на організм і токсичний вплив на центральну нервову систему [4].

Патогенність вказаних мікроорганізмів пов'язана з пошкоджуючою дією продуктів їх життєдіяльності: аміаком, індолом, скатолом, бутиратом, пропіонатом, жирними кислотами, сірководнем, котрі легко проникають через тканини кісток і викликають ряд патологічних змін. Їх цитотоксична дія уражає нервові закінчення, порушує трофічні про-

© В.Д. Лук'ячук, Д.О. Гордійчук, 2015

цеси, посилює продукцію колагенази, активує кінінову систему [5].

Надалі, за умов формування одонтогенного остеомієліту, в періості і тканинах кісток відбувається ініціація перекисних процесів, завдяки яким накопичується велика кількість агресивно-деструктивних ферментів: гіалуронідаза, колагеназа, лактатдегідрогеназа, нейрамінідаза, хондроїтинсульфатаза та ін. Реалізація руйнівних властивостей протеолітичних ферментів залежить від активності їх ендогенних інгібіторів: макроглобуліну, альбуміну, концентрація яких пропорційна проникності капілярів. Таким чином, протеолітичні ферменти активують локальні порушення кровообігу, призводять до розвитку гіпоксії і порушення метаболічних процесів [6]. Окрім того, остеомієліт провокують біологічно активні речовини (гістамін, серотонін), які у надлишку секретуються клітинами запального інфільтрату [7].

Головний фактор ризику хронічного одонтогенного остеомієліту – це не діагностований і вчасно не лікований гострий остеомієліт. Експериментально доведено, що загибель кісткової тканини відбувається на 2-гу–4-ту добу від початку захворювання і процес стає незворотним [8, 9].

Розповсюджено декілька теорій патогенезу остеомієліту: тромбоемболічна, алергічна, нервово-гуморальна та їх комбінації [10]. Так, відомо, що такі ферментативні системи, як коагуляційна (система тромбіну) і фібринолітична (система плазміну), – фактично є лише підсистемами тромбоемболічної системи. Згідно з коагуляційно-трофічною теорією пошкодження клітин відбувається за умов надмірного плинку коагуляції під дією тромбіну – первинні коагуляційні пошкодження, а також внаслідок різкої дезорганізації їх трофіки – вторинні дистрофічні пошкодження [11].

Погіршення трофіки уражених остеомієлітом тканин призводить до гіпоксії, в умовах якої активується каскад біохімічних реакцій, що супроводжуються порушенням енергетичного обміну, значними структурно-функціональними змінами судин, виснаженням запасу вітамінів, порушенням обмінних процесів. Цьому сприяє роз'єднання окисного фосфорилування, накопичення недоокиснених метаболітів та зміна редокс-систем клітин. У подальшому розвитку та прогресуванні остеомієліту на тлі гіпоксії знижується гліколітичний процес в ураженій зоні, що обумовлює превалювання дистрофічних і

деструктивних ефектів, котрі ініціюють повне руйнування кісткової тканини [12].

Встановлено, що з усіх наслідків і ускладнень гіпоксії найбільш важливими є інтенсифікація вільнорадикального (перекисного) окиснення і пригнічення антиоксидантної системи захисту організму. Активація вільнорадикального окиснення в уражених остеомієлітом тканинах є одним із ключових чинників, що пригнічує резистентність організму та створює умови для майже безперешкодного поширення гнійно-запального процесу. Тому важливою патогенетичною ланкою одонтогенного остеомієліту вважається концепція порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу [13].

Багаторічні дослідження показали, що в умовах, коли швидкість продукції вільних радикалів є вищою за нейтралізуючу здатність компонентів антиоксидантної системи захисту, перекисні радикали взаємодіють з молекулами ненасичених жирних кислот, утворюючи високотоксичні гідроперекиси, викликають переокиснення протеїнів і нуклеїнових кислот, пригнічують гліколіз та інгібують активність ферментів, порушуючи тим самим структурно-функціональний стан органів і тканин [14].

Отже, аналіз даних літератури вказує на те, що у розвитку гнійно-запального процесу тканин, уражених остеомієлітом, приймають участь різноманітні чинники, котрі діють спільно в режимі взаємопідсилення. Серед них дія бактеріальних токсинів, медіаторів запалення, системи комплементу, цитокінів, кінінкової системи, тромбін-плазмінової системи, ферментної агресії, активація ПОЛ та порушення енергозабезпечення. З огляду на наведені факти варто нагадати про вирішальну роль, котра належить загальним факторам, які контролюють інтегральний стан захисно-адаптаційних механізмів організму та підтримання гомеостазу за умов формування одонтогенного остеомієліту.

Серед екзогенних факторів, що зменшують резистентність організму і створюють умови для розвитку остеомієліту, відмічають гіповітамінози (С, В, D, А, Е), ендокринні порушення (цукровий діабет, порушення гормональної функції статевих систем, дифузний токсичний зоб), шкідливі звички (наркоманія, алкоголізм), нервово-соматичні хвороби (ревматизм, порушення обміну речовин), захворювання крові та імунної системи, інфекційні процеси та ін. [15].

Експериментально доведено, що під впливом надмірного психоемоційного напруження та подразнення нервової системи відбувається рефлекторний судинний спазм, який порушує живлення кістки, що також суттєво сприяє розвитку остеомієліту. Тривале подразнювання периферичних нервів біляверхівковими запальними процесами викликає порушення трофічних процесів у кістковій тканині та її некроз, що створює сприятливі умови для маніфестації одонтогенного остеомієліту [16].

Дослідження останніх років були присвячені вивченню механізмів імунологічної реактивності і неспецифічної резистентності організму. Доведено, що провідна роль у розвитку остеомієліту відводиться макроорганізму, а також стану його специфічних і неспецифічних факторів захисту [17]. Основною причиною, що зумовлює розвиток гнійно-запального процесу, є поламака механізмів захисту організму. Вихідний імунний профіль зумовлює виникнення, розвиток і клінічний варіант плинущорювання, а також появу можливих ускладнень [18].

Наведені теорії виникнення остеомієліту є такими, що доповнюють одна одну. Тим не менш, наявність всіх названих умов не завжди реалізується у вигляді захворювання. Для виникнення і розвитку остеомієліту необхідна сукупність факторів: інфекція як пусковий механізм розвитку захворювання; місцеві зміни в кістках, що сприяють локалізації та розвитку інфекції; загальний стан макроорганізму і його імунологічних захисних сил [19].

Згідно з сучасними даними [20], патогенез остеомієліту представляється таким чином: збудник інфекції, потрапляючи в кісткову тканину, фіксується в ній завдяки своєрідній архітектоніці і повільному кровотоку. Провокуючі фактори (хронічна травма, переохолодження, емоційне перенапруження, супутні захворювання тощо), гіперергічний стан організму та імунологічні конфлікти сприяють фіксації і проникненню мікроорганізмів у паравазальну клітковину, викликаючи її інфільтрацію і набряк. Через ригідність кісткової тканини виникають компресія і тромбоз судин, що є підґрунтям для розвитку метаболічних порушень і місцевого ацидозу, наростаючої патологічної аферентної імпульсації та інтоксикації ендogenous походження.

У подальшому під впливом мікробних токсинів, прогресуючого порушення внутрішньокісткового кровообігу, пригнічення захис-

них реакцій організму наростають некротичні зміни, розвивається напружена флегмона кісткового мозку. Наростаюча проникність судин і тромбофлебіт призводять до підвищення внутрішньокісткового тиску та ішемічного некрозу кісткової тканини. Поширення ексудату за межі кістки викликає відшарування або розплавлення періосту, що погіршує і без того порушене кровопостачання [21].

Таким чином, у сучасній науковій літературі описується значна кількість етіологічних чинників, патогенетичних теорій та механізмів розвитку хронічного одонтогенного остеомієліту. Дослідниками зроблено фундаментальний внесок в розробку методів і способів визначення патогенних факторів, їх взаємодії та впливу на організм в цілому. Але дані щодо невинного росту і прогресування хвороби залишаються невиншеною медичною проблемою сьогодні. Багатогранність причин ураження та відповідні механізми, що розвиваються в тканинах, уражених остеомієлітом, потребують вивчення спільної патогенетичної ланки, котра активується під дією більшості етіологічних чинників.

Клініко-фармакологічна характеристика лікарських засобів для лікування остеомієлітів

Оскільки при будь-якій формі хронічного остеомієліту в кістках і навколоприлеглих м'яких тканинах розвивається гнійно-некротичний процес з високим вмістом мікробів, вогнищами гострого та хронічного гнійного запалення, неможливістю самостійного переходу ранового процесу в 2-гу фазу, то питання про необхідність виконання радикальної хірургічної операції як основного етапу етіопатогенетичного лікування хронічного остеомієліту в даний час ніким не оскаржується [22].

Хірургічна обробка доповнюється методами хімічної та біологічної антисептики: промиванням розчином риванолу 1:1000, фурациліну 1:5000, 3%-вим розчином перекису водню, 1%-вим розчином діоксидину, 50%-вим розчином димексидину, 5–10%-вою спиртовою настоянкою йоду або йоддицерину, розчинами антибіотиків. Причому, доцільно застосовувати комбінації антибактеріальних засобів з різним механізмом дії на мікробну флору та антисептиків [23].

У практиці лікування хворих на хронічний остеомієліт виникає необхідність у проведенні також системної антибіотикотерапії [24].

Вибір антибіотиків залежить від результатів бактеріологічного дослідження флори «ураженого вогнища». Виділена в останні роки мікробна флора характеризується високим ступенем лікарської резистентності. Так, лише 10–30 % мікробних культур чутливі до антибіотиків першого покоління: бензилпеніциліну, стрептоміцину і тетрацикліну. До напівсинтетичних пеніцилінів чутливі 41–69 % штамів, до цефалоспоринів II–III поколінь чутливими виявилися 78–89 % вивчених культур. Відзначено високу чутливість до аміноглікозидів, зокрема до гентаміцину – 95,4 %, а до інших антибіотиків цієї групи – 39–87 % штамів мікроорганізмів [25].

Значні зміни імунного статусу, що виникають під впливом патологічного процесу і гнійно-запальних ускладнень, оперативного втручання і стресових ситуацій, є підставою для застосування у хворих на хронічний остеомієліт імуномодуючих засобів [26]. Так, при лікуванні хронічного одонтогенного остеомієліту використовують засоби специфічної імуноотропної дії, такі як тимоген, тималін, левамізол, тактивін, та неспецифічної – метилурацил, пентоксил, натрію нуклеїнат, калію оротат, сапарал, склоподібне тіло, екстракт плаценти, спленін, продигіозан [27].

Поряд з проведенням імунокорекції, хворим на хронічний остеомієліт показана детоксуюча і десенсибілізуюча терапія, а також застосування засобів, що активізують обмінні процеси і поліпшують мікроциркуляцію в кістковій тканині, корекція порушень білкового і електролітного обміну, вітамінів і препаратів анаболічної дії [28].

Сприятливий ефект у лікуванні хронічного одонтогенного остеомієліту чинить терапія сорбентними засобами. Вони здатні вибірково адсорбувати та виводити з організму мікробні клітини, продукти розпаду тканин, надаючи тим самим протизапальну, протинабрякову, дезінтоксикаційну дію; підвищують активність Т- і В-лімфоцитів, підтримують в тканинах, що оточують вогнище запалення, стаціонарний рівень ПОЛ та сприяють збереженню захисних антиоксидантних властивостей. З цієї метою застосовують полісорб, ентеросорб, сілард-П, поліфепан, лігіспон та ін. [29].

Наявність алергічного компонента в генезі остеомієліту визначає необхідність проведення десенсибілізуючої та протизапальної терапії. З цієї метою призначають препарати специфічної і неспецифічної десенсибілізації,

серед яких 10%-вий кальцію хлорид, кальцію глюконат, димедрол, супрастин, тавегіл, діазолін та ін.

Досить ефективним патогенетичним лікуванням є вітамінотерапія. Відомо, що вітаміни приймають участь в регуляції життєво важливих функцій, нормалізації реактивності організму. В хірургічній стоматології найбільш ефективно їх застосування в післяопераційному періоді. Найчастіше використовують вітаміни А, D, С, Р, Е, групи В та комплекси вітамінів («Ревіт», «Ундевіт», «Аєвіт», «Комплевіт» тощо), комбіновані препарати, що містять вітаміни та інші речовини («Олазол», «Аєкол», каротолін, есенціалє та ін.) [30].

Оскільки в розвитку запалення тканин, уражених остеомієлітом, істотне значення мають порушення гемоциркуляції, їх фармакокорекція повинна бути спрямована на поліпшення кровопостачання, зниження агрегації формених елементів крові та її в'язкості, зменшення проникності мікросудин і нормалізацію метаболічних процесів у судинних стінках. Серед препаратів, що мають такі властивості, для лікування остеомієліту використовують антикоагулянти та фібринолітичні засоби (гепарин, фібринолізин), антитромбоцитарні препарати (кислота ацетилсаліцилова, мефенамінова), вітамінні препарати (кислота аскорбінова, вітамін Р, токоферолу ацетат), інгібітори протеїназ (природні та синтетичні – трасілол, контрикал, пантрипін, кислота амінокапронова) тощо [31].

З урахуванням деструктивного та некротичного ураження кісткової тканини при остеомієліті доцільним є застосування остеотропних лікарських засобів. Препарати, що регулюють метаболізм кісткової тканини, можна розділити на три групи: що сприяють нормалізації балансу ремоделювання кісткових структур (кальцемін, остеїн, альфакальцидол та ін.), що гальмують процеси резорбції кісткової тканини – антирезорбенти (фосамакс, міакальцик), та що стимулюють процеси остеогенезу (анаболічні стероїди, препарати фтору) [32].

Багато дослідників обґрунтовують патогенетичну доцільність використання в комплексній терапії гнійно-запальних захворювань антиоксидантів рослинного, тваринного, мікробного, синтетичного походження та інших біорегуляторів тканинного обміну, що усувають негативний вплив мікрофлори порожнини рота та водночас нор-

малізують стан захисних механізмів, котрі ліквідують наслідки порушення метаболізму в уражених запальних ділянках [33].

Антиоксиданти здатні попереджати активацію індукованих вільнорадикальних реакцій, уповільнюючи їх швидкість, та частково усувати пошкодження, що виникають за умов надлишку вільних радикалів. Це обумовлено наявністю імуностимулюючих властивостей антиоксидантів. Їх застосування також сприяє ліквідації гіпоксії, нормалізації тканинного дихання, гальмуванню ПОЛ та тим самим відновленню мікроциркуляції, посиленню процесів регенерації, а також реалізації протизапального та протинабрякового ефектів. У зв'язку з цим до схеми комбінованого лікування остеомієліту активно включають препарати з антиоксидантним типом дії: галавіт, гепон, дезоксинат, декарис, дибунол, імудон, коензим Q10, лікопід, мексидол, поліоксидоній, препарати шипшини, селеноорганічні, цитофлавін, елеутерокок, сукцинат натрію, тактивін, енергостим, траумель-С тощо [34].

Таким чином, названі фармакологічні засоби лікування гнійно-запальних захворювань, у тому числі одонтогенного остеомієліту, ще раз доводять необхідність всебічного впливу на етіологічні і патогенетичні ланки розвитку хвороби, а також важливу симпто-

матичну терапію. Фармакотерапія спрямована на усунення некротичного вогнища, ліквідацію запалення, стимуляцію обмінних процесів, попередження деструктивних змін кісткових структур і м'яких тканин ураженої зони, підвищення загальної реактивності організму. Окрім того, вона повинна включати призначення антимікробних, дезінтоксуючих, десенсибілізуючих, імуномодельючих, вітамінних препаратів тощо. Одними з перспективних напрямів фармакотерапії одонтогенного остеомієліту є антиоксидантні лікарські засоби, котрі здатні володіти остеопротекторними властивостями, підвищувати резистентність тканин, уражених гнійно-запальним процесом, до негативного впливу оточуючих факторів, що порушують морфофункціональний стан, зокрема кісткової системи. Беручи до уваги значний прогрес наукових досліджень щодо пошуку, розробки та впровадження антиоксидантної терапії в стоматологічну практику, є підстави стверджувати про доцільність подальших досліджень у цьому напрямі.

Отже, реалізація тільки комплексного підходу до діагностики та лікування різноманітних форм хронічного остеомієліту з одночасним або послідовним впливом на різні ланки патологічного процесу може привести до повного одужання хворого.

Література

1. Robert E. Marx. Uncovering the Cause of «Phossy Jaw» / E. Marx. Robert // J. Oral and Maxillofacial Surgery. – 2008. – Vol. 66. – P. 2356–2363.
2. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии: Учеб. пособие / А.А. Тимофеев. – 5-изд., перераб. и доп. – К.: Червона Рута-Туре, 2012. – С. 184–187.
3. Mohammed-Ali R.I. Atypical fulminating dental infections / R.I. Mohammed-Ali, M. McGurk // Dent Update. – 2008. – № 35. – P. 420–424.
4. Antibiotic susceptibility and resistance of the odontogenic microbiological spectrum and its clinical impact on severe deep space head and neck infections / P.W. Poeschl, L. Spusta, G. Russmueller et al. // Oral Surgery. – 2010. – Vol. 110. – P. 151.
5. Погоцкий А.К. Рациональное использование антибактериальных препаратов у больных с одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти / А.К. Погоцкий // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 67–70.
6. Eight-year retrospective study of odontogenic origin infections in a postgraduation program on oral and maxillofacial surgery / Sato F.R. Loureriro, Hajala F.A. Casseb, Freire Filho F.W. Vasconcelos et al. // J. Oral and Maxillofacial Surgery. – 2009. – Vol. 67. – P. 1092–1097.
7. Гасюк А.П. Морфо- та гістогенез основних стоматологічних захворювань / А.П. Гасюк, В.І. Шепітько, В.М. Ждан. – Полтава, 2008. – 245 с.
8. Chronic suppurative osteomyelitis of jaw – report of two cases / S.B. Jagdhari, V.M. Patni, M. Motwani et al. // Int. J. Dental Case Reports. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 93–97.
9. Инкарбеков Ж.Б. Совершенствование хирургического лечения травматического остеомиелита нижней челюсти / Ж.Б. Инкарбеков // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 46–50.

10. *Ткаченко А.Н.* Хирургические технологии замещения дефектов костей при хроническом остеомиелите / А.Н. Ткаченко, Р.В. Марковиченко, Е.С. Хачатрян // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – № 4. – С. 11–13.
11. *Монастирський В.А.* Тромбін-плазмінова система та історія її відкриття / В.А. Монастирський // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 4. – С. 5–11.
12. *Caro A.A.* Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP 2 E1 / A.A. Caro, A.I. Cererbum // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 44. – P. 27–42.
13. *Гаврилюк Л.А.* Влияние антиоксидантной терапии на состояние ферментной редокс-системы глутатиона больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Л.А. Гаврилюк, Д.И. Щербатюк, С.Е. Лунгу // Стоматология. – 2009. – № 4. – С. 60–62.
14. Процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы ротовой жидкости при различных степенях вторичной адентии / Т.С. Кочконян, А.Ф. Гаспарян, И.М. Быков и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 2 (116). – С. 46–50.
15. *Lukosiunas A.* An analysis of ethiological factors for traumatic mandibular osteomyelitis / A. Lukosiunas, R. Kubilius, G. Sabalys // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47, № 7. – P. 380–385.
16. Вивчення стоматологічного статусу людей з психічними захворюваннями / Т.Д. Заболотний, З.М. Гонта, Р.М. Гнідь та ін. // Практична медицина. – 2010. – Т. 16, № 6. – С. 138–142.
17. *Krakowiak P.* Alveolar osteitis and osteomyelitis of the jaws / P. Krakowiak // Oral Maxillofacial Surgery. – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 401–413.
18. *Хаитов Р.М.* Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
19. Недостаточная эффективность стандартного лечения в коррекции иммунометаболических нарушений при хроническом катаральном генерализованном гингивите, генерализованном пародонтите и одонтогенном остеомиелите челюстно-лицевой области / М.Н. Успенская, М.А. Лунев, В.А. Блеканова и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7, Ч. 1. – С. 204–207.
20. *Khullar S.* Sixty cases of extreme osteonecrosis and osteomyelitis of the mandible and maxilla in a West African population / S. Khullar, D. Tvedt, K. Champan / J. Oral Maxillofacial Surgery. – 2012. – Vol. 41, № 8. – P. 978–985.
21. *Винник Ю.С.* Хронический остеомиелит: диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, А.А. Шагеев // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 60, № 6. – С. 12–15.
22. *Погоцкий А.К.* Рациональное использование антибактериальных препаратов у больных с одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти / А.К. Погоцкий // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 67–70.
23. *Chen L.* Risk factors of recurrence and life-threatening complications for patients hospitalized with chronic suppurative osteomyelitis of the jaw / L. Chen, T. Li, W. Tang // BMC Infect. Dis. – 2013. – Vol. 11, № 13. – P. 313.
24. Demonstration of in vivo transfer of doxycycline resistance mediated by a novel transposon / P.J. Warburton, R.M. Palmer, M.A. Munson, W.G. Wade // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol. 60. – P. 973.
25. *Царев В.Н.* Антимикробная терапия в стоматологии / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков. – Москва: Мед. информ. агентство, 2006. – 114 с.
26. *Shenker J.* Immune function effects of dental amalgam in children: A randomized clinical trial / J. Shenker, N. Maserejian Nancy, Annie Zhang // JADA. – 2008. – Vol. 139 (11). – P. 1496–1505.
27. *Gallagher J.C.* Molecular biology of bone remodeling: Implication for new therapeutic targets for osteoporosis / J.C. Gallagher, A.J. Sai // Maturitas. – 2010. – Vol. 65 (4). – P. 301–307.
28. Гистаминовысвобождающая активность стоматологических материалов как показатель их биосовместимости / А.А. Бабахин, А.И. Воложин, Л.В. Дубова и др. // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 8–17.
29. Сорбционно-апликационная терапия гнойно-воспалительных процессов в клинической стоматологии / Р.А. Галимов, М.Н. Хадыева, О.В. Нестеров и др. // Практическая медицина. – 2012. – № 56. – С. 113–115.

30. Osteomyelitis in the head and neck / K.C. Prasad, S.C. Prasad, N. Mouli et al. // Acta Otolaryngol. – 2007. – Vol. 127. – P. 194.
31. Diagnosis and treatment of odontogenic cutaneous sinus tracts of endodontic origin: three case studies / B. Pasternak Junior, C.S. Teixeira, Y.T.C. Silva-Sousa et al. // Int. Endod. J. – 2009. – Vol. 42 (3). – P. 271–276.
32. Мубаракова Л.Н. Патогенетическое обоснование нового подхода в комплексном лечении гнойных процессов челюстно-лицевой области : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.21 – «Стоматология». – Казань, 2008. – 32 с.
33. Соколова Н.А. Антиоксиданты – новая эра в стоматологии / Н.А. Соколова // Уральский медицинский журнал. – 2004. – № 6. – С. 27–29.
34. Лемецкая Т.И. Влияние мексидола на мягкие ткани полости рта в условиях стоматологической патологии / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова, Ю.А. Петрович // Стоматология. – 2008. – № 6. – С. 31–34.

В.Д. Лукьянчук, Д.А. Гордийчук

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ОДОНТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЕГО ФАРМАКОТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Приведенные фармакологические средства лечения гнойно-воспалительных заболеваний, в том числе одонтогенного остеомиелита, еще раз доказывают необходимость всестороннего воздействия на этиологические и патогенетические звенья развития болезни, а также на важную симптоматическую терапию. Фармакотерапия направлена на устранение некротического очага, ликвидацию воспаления, стимуляцию обменных процессов, предупреждение деструктивных изменений костных структур и мягких тканей пораженной зоны, повышение общей реактивности организма. Кроме того, она должна включать назначение антимикробных, дезинтоксигирующих, десенсибилизирующих, иммуномодулирующих, витаминных препаратов.

Ключевые слова: одонтогенный остеомиелит, этиопатогенез остеомиелита, антиоксиданты, остеопротектор.

V.D. Lukyanchuk, D.A. Gordiychuk

CURRENT VIEWS ON ETIOPATHOGENESIS OF CHRONIC ODONTOGENIC OSTEOMYELITIS AND MAIN DIRECTIONS OF ITS PHARMACOTHERAPY (LITERATURE REVIEW)

Pharmacological treatment of inflammatory diseases, including odontogenic osteomyelitis, prove the need for full impact on etiological and pathogenetic links of the disease, and also important-symptomatic therapy. Pharmacotherapy aims to remove necrotic foci, eliminating inflammation, stimulate metabolism, prevention of destructive changes in bone structures and soft tissues of the affected zone, improving the overall reactivity. In addition, it should include antimicrobial purpose, detoxification, desensitizing, immunomodulating, vitamins and others.

Key words: odontogenic osteomyelitis, etiopathogenesis of osteomyelitis, antioxidants, osteoprotectors.

Поступила 20.11.15

УДК 616.36-091-053.18-02:616.98: 578.828.6]-055.26-056.83

*Т.Н. Скурчак**, *М.В. Литвиненко***, *С.А. Шерстюк****, *Э.С. Бурячковский*****

**Одесское областное бюро судебно-медицинской экспертизы*

***Одесское областное патологоанатомическое бюро*

****Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

*****Одесский национальный медицинский университет*

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ МЕРТВОРОЖДЕННЫХ ОТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ И НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Исследованы структурные изменения печени у 10 мертворожденных от 10 ВИЧ-инфицированных матерей с синдромом зависимости от алкоголя и наркотических веществ с помощью гистологических, гистохимических и иммуногистохимических методов. Комплексная диагностика печени мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей позволила выявить различные поражения печени: сосудистого русла, паренхимы печени, дисциркуляторные и дистрофические явления, наличие оппортунистических инфекций, вируса ВИЧ, диффузного фиброза. Это свидетельствует как о гипоксическом и токсическом внутриутробном поражении печени мертворожденных (алкоголь, наркотические вещества), так и инфекционном поражении.

Ключевые слова: патоморфология, печень, ВИЧ-инфекция, мертворожденные.

На протяжении последнего десятилетия в Украине отмечается ухудшение здоровья и высокий уровень смертности населения, низкие рождаемость и ожидаемая продолжительность жизни, высокая младенческая и внутриутробная смертность, рост общей и половозрастной заболеваемости на фоне старения и абсолютного сокращения численности населения и одновременно падение уровня и качества жизни. Большое влияние на репродукцию оказывает высокий уровень абортот и рост заболеваний, передающихся половым путем [1].

Современное развитие эпидемии СПИДа характеризуется активным вовлечением в эпидемиологический процесс женского населения. Женщины – наиболее быстрорастущая группа ВИЧ-инфицированных. Наиболее частой причиной инфицирования ВИЧ у них являются гетеросексуальные контакты (39–60 %), далее следует внутривенное употребление наркотиков (27 %), гемотрансфузия (5 %). От мужчины к женщине ВИЧ передается в два раза чаще, чем наоборот. Заболевания, сопровождающиеся изъязвлением (герпес, сифилис), повышают риск заражения ВИЧ: входные «ворота», активация макро-

фагов и лимфоцитов повышают риск их инфицирования или скорость репликации и выделения вируса в уже зараженных клетках [2]. У женщин чаще встречается бессимптомное течение инфекций, передающихся половым путем, лечение которых не проводится [1].

Успех мероприятий, направленных на снижение риска перинатальной передачи ВИЧ-инфекции, возможен только при комплексном подходе и не только путем снижения вирусной нагрузки и выбором оптимального метода родоразрешения, но и решением проблем, связанных с социальными факторами, наркозависимостью и сопутствующими заболеваниями.

Мировой опыт профилактики ВИЧ-инфекции включает несколько аспектов, среди них ведущим является использование антиретровирусной терапии при профилактике вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку, что позволяет снизить риск заражения ребенка до 0,5–3,0 %. Однако без профилактики ВИЧ-инфекции по мере роста случаев ВИЧ-инфекции среди населения, в целом, и среди женщин, в частности, новые случаи рождения детей и мертворожденных ВИЧ-инфицированными женщинами будут выявляться все чаще.

© Т.Н. Скурчак, М.В. Литвиненко, С.А. Шерстюк, Э.С. Бурячковский, 2015

В последнее время появилось достаточно много публикаций, в которых описаны случаи изменения различных органов при ВИЧ-инфекции у умерших взрослых и у детей в возрасте старше одного года [3–5]. Однако публикаций, посвященных изменениям в печени у мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, в доступной литературе мы не нашли.

Целью исследования явилось определение структурных изменений в печени у мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с синдромом зависимости от алкоголя и наркотических веществ.

Материал и методы. Материал был собран в Одесском областном бюро судебно-медицинской экспертизы на протяжении пяти лет. Опытную группу составили 10 мертворожденных от матерей с серологически подтвержденной ВИЧ-инфекцией (с наличием в анамнезе синдрома зависимости от алкоголя и наркотических веществ). Мертворожденные погибли вследствие острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения (отслойка плаценты, обвитие пуповины вокруг различных частей тела плода) и родовой травмы. Все родильницы данной группы являлись молодыми, не работающими, социально дезадаптированными личностями, ВИЧ-инфицированными, находящимися в зависимости от внутривенной шприцевой наркомании и алкоголя, с разнообразными вторичными и оппортунистическими инфекциями. Группу контроля составили мертворожденные от здоровых матерей (12 случаев). Причиной смерти плодов этой группы явились острое нарушение пуповинно-плацентарного кровообращения и родовая травма. Срок гестации всех мертворожденных составил от 36 до 40 недель.

Основным объектом исследования были доли печени. Печень измеряли и взвешивали. После извлечения печени из правой и левой долей вырезали кусочки объемом 5 см³, которые помещали в 10%-ный раствор нейтрального формалина и после стандартной спиртовой проводки блоки заливали в парафин. Во всех случаях были использованы широкий спектр гистологических и гистохимических методов окраски, а также иммуногистохимические реакции. Срезы толщиной 5,0–8,0 мкм (в количестве не менее двух с каждого блока) окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону; гистохимические методы: суданом III на ли-

пиды, окраска по Цилю-Нильсену, методом Браше, окраска орсеином по Шикато для диагностики вирусного гепатита В.

Комплекс гистологических исследований проводили на микроскопе Olympus BX-41 (Япония). Плотность клеточных элементов пересчитывали при увеличении 400, в 10 ограниченных полях зрения. Все цифровые данные обрабатывали методами математической статистики с использованием вариационного и альтернативного анализа. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по таблице Стьюдента с соблюдением условия (n_1+n_2-2). При определении степени вероятности допускали точность $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. При микроскопическом исследовании печени у всех мертворожденных опытной группы отмечалось застойное венозное полнокровие центральных и междольковых вен, а также синусоидов с острыми очаговыми кровоизлияниями (рис. 1). Очагово отмечались

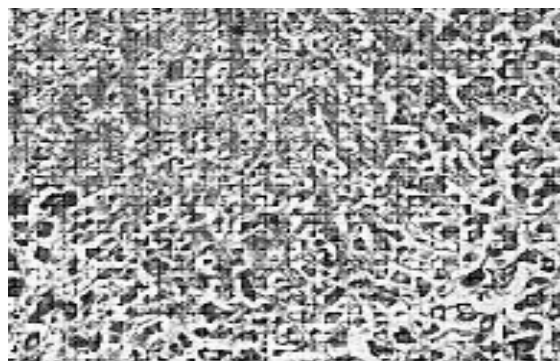


Рис. 1. Застойное венозное полнокровие печени у мертворожденного от ВИЧ-инфицированной матери. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

скопления гепатоцитов с явлениями некрозов, отмечались очаговая жировая и белковая дистрофия гепатоцитов, жировой гепатоз, диффузное разрастание фиброзной ткани, продуктивные васкулиты. Поражение сосудистой системы проявлялось в гидropических изменениях эндотелия, нарушении проницаемости сосудистой стенки, изменении базальных мембран в виде огрубления волокон, их разрыхления и местами зернистого распада мембран.

При гистологическом исследовании печени мертворожденных (опытная группа) в пяти случаях (50 %) были выявлены очаги казеозного некроза с единичными гигантскими клетками Пирогова–Лангханса, при окраске

их по Циллю-Нильсену были выявлены скопления кислотоустойчивых микобактерий. При гистологическом исследовании плацент в пяти случаях был выявлен специфический туберкулезный плацентит, который и явился источником внутриутробного заражения плода. При гистологическом исследовании ткани печени выявлены два случая (20 %) внутриутробной цитомегаловирусной инфекции с преимущественным поражением печени – цитомегаловирусный холангиогепатит. При этом отмечалась обтурация желчных протоков комплексами из пораженных цитомегаловирусом клеток («совиный глаз») холангиоэпителия с развитием механической желтухи, гепатоспленомегалии, геморрагической сыпи.

В четырех случаях (40 %) в печени мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с диагнозом сепсис были выявлены морфологические признаки септического серозного и серозно-гнойного гепатита. В двух случаях (20 %) в аутопсийном материале мертворожденных была выявлена диссеминация кандидоза в ткань печени.

В трех случаях (30 %) при исследовании аутопсийного материала из печени мертворожденных встречались многоядерные гигантские гепатоциты (гигантоклеточный гепатит), а также орсеин-положительные внутрицитоплазматические включения в гепатоцитах (рис. 2), характерные для внутриутробного гепатита различной этиологии: гепатита В, внутриутробного герпетического гепатита.

При проведении иммуногистохимического исследования аутопсийного материала было выявлено два случая внутриутробного ВИЧ-инфицирования тканей мертворожденного.

Спектр поражений печени мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с синдромом зависимости от алкоголя и наркотических веществ (n=100)

| Нозологическая единица (патологический процесс) | Количество мертворожденных | |
|--|----------------------------|----|
| | абс. ч. | % |
| Туберкулезное поражение печени | 5 | 50 |
| Жировой гепатоз | 3 | 30 |
| Септический гепатит | 4 | 40 |
| Диссеминация кандидоза в ткань печени | 2 | 20 |
| Цитомегаловирус | 2 | 20 |
| Вирусные гепатиты | 2 | 20 |
| Застойное венозное полнокровие | 10 | 10 |
| Жировая дистрофия гепатоцитов | 8 | 80 |
| Вирус простого герпеса типов I и II | 2 | 20 |
| ВИЧ | 2 | 20 |
| Фиброз печени | 6 | 60 |

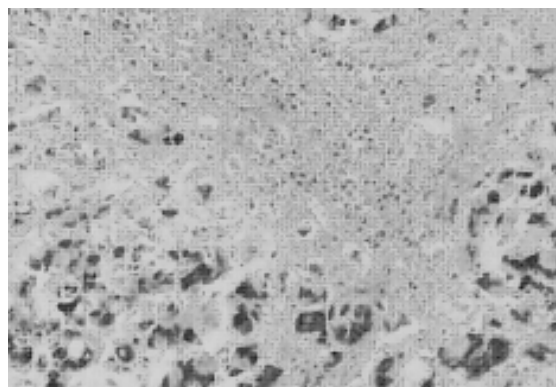


Рис. 2. Орсеин-положительные внутрицитоплазматические включения в гепатоцитах при вирусном поражении печени у мертворожденного от ВИЧ-инфицированной матери. Окраска по методу Шикато. × 100

Установлено, что патология печени у мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с синдромом зависимости от алкоголя и наркотических веществ встречалась в течение всего периода исследований во всех 10 случаях (100 %), однако разной степени выраженности.

Обобщенные данные относительно спектра патологических изменений в печени у мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с синдромом зависимости от алкоголя и наркотических веществ представлены в таблице.

При исследовании печени мертворожденных из контрольной группы преимущественно отмечалось полнокровие центральных и междольковых вен, а также синусоидов, острые очаговые кровоизлияния. Такая морфологическая картина отображает быстрое наступление смерти, часто по асфиксическому типу.

Выводы

1. Многоядерные гигантские клетки в печени мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей являются важным компонентом инфицирования вирусом ВИЧ и другими вирусами.

2. Внутриутробное заражение мертворожденных и поражение печени мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с различными оппортунистическими и вторичными заболеваниями было выявлено в виде туберкулеза, цитомегаловирусной инфекции, вирусных гепатитов, вируса ВИЧ.

3. Поражение сосудистой системы в печени мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей проявлялось в гидропических изменениях эндотелия, нарушении

проницаемости сосудистой стенки, изменении базальных мембран в виде огрубления волокон, их разрыхления и местами зернистого распада мембран.

4. Диффузный фиброз печени мертворожденных от ВИЧ-инфицированных матерей может свидетельствовать о длительной внутриутробной гипоксии плода.

5. В контрольной группе у мертворожденных от здоровых матерей (12 случаев) с причиной смерти острое нарушение пуповинно-плацентарного кровообращения и родовая травма в печени отмечалось полнокровие центральных и междольковых вен, а также синусоидов с острыми очаговыми кровоизлияниями. Такая морфологическая картина отображает быстрое наступление смерти, часто по асфиксическому типу.

Литература

1. *Ставропольская Л.В.* Организационно-методическое обеспечение эффективности диспансерной работы среди беременных ВИЧ-инфицированных женщин и их детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.33 «Обществ. здоровье и здравоохранение» / Л.В. Ставропольская. – Казань, 2008. – 22 с.

2. ВИЧ-инфекция у женщин: пособие для врачей и интернов / М.Б. Охапкина, М.В. Хитров, Д.Л. Гурьев, О.В. Троханова. – Ярославль, 2007. – 27 с.

3. *Белозеров Е.С.* Иммунодефициты и донозологические формы иммуносупрессии / Е.С. Белозеров, Н.К. Шаймарданов, Е.И. Змушко. – Семипалатинск: Полиграфия, 1988. – 271 с.

4. *Джейн Э. Леви.* ВИЧ и патогенез СПИДа. – Москва: Научный мир, 2010. – С. 236–255.

5. *Vassallo I.* Histiocytic necrotizing lymphadenitis in an HIV-positive patient / I. Vassallo, I.C. Coelko Filho, V.G. Amaral // Rev. Inst. Med. Trop. San Paulo. – 2002. – Vol. 44, № 5. – P. 265–268.

Т.Н. Скурчак, М.В. Литвиненко, С.А. Шерстюк, Е.С. Бурячковський

ПАТОМОРФОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ МЕРТВОНАРОДЖЕНИХ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ З СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АЛКОГОЛЮ І НАРКОТИЧНИХ РЕЧОВИН

Досліджено структурні зміни печінки у 10 мертвонароджених від 10 ВІЛ-інфікованих матерів з синдромом залежності від алкоголю і наркотичних речовин з використанням гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методів. Комплексна діагностика печінки мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів дозволила виявити різні ураження печінки: судинного русла, паренхіми, дисциркуляторних і дистрофічних явищ, наявність опортуністичних інфекцій, вірусу ВІЛ, дифузного фіброзу. Це свідчить як про гіпоксичне і токсичне внутрішньоутробне ураження печінки мертвонароджених (алкоголь, наркотичні речовини), так і про інфекційне.

Ключові слова: патоморфологія, печінка, ВІЛ-інфекція, мертвонароджені.

T.N. Skurchak, M.V. Lytvynenko, S.A. Sherstuk, E.S. Burachkovsky

PATHOMORPHOLOGIC CHANGES OF THE LIVER OF STILLBORN DELIVERED BY HIV-INFECTED MOTHERS WITH SYNDROME OF ALCOHOLIC AND DRUG ADDICTION

The aim to study the structural changes of the liver in 10 stillborns from 10 HIV-infected mothers with the syndrome of dependence on alcohol and drugs were used histological, histochemical and immunohistochemical methods. Complex diagnostics of liver stillborn HIV-infected mothers has identified a variety of liver disease: vascular bed of the liver parenchyma, dyscirculatory and degenerative phenomena, the presence of opportunistic infections of HIV, diffuse fibrosis. It reflects both the hypoxic and toxic liver injury intrauterine stillborn (alcohol, drugs), and infection of the liver.

Key words: pathomorphology, liver, HIV-infection, deadborn.

Поступила 09.11.15.

ТЕРАПІЯ

УДК 616.24-007.272-036.12-057-018.74-07

В.А. Капустник, И.Ф. Костюк, А.Я. Меленевич
Харьковский национальный медицинский университет

РОЛЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Представлены современные данные литературы о роли эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического обструктивного заболевания легких. Приведены факторы, способствующие формированию дисфункции эндотелия при хроническом обструктивном заболевании легких. Рассмотрены основные маркеры эндотелиальной дисфункции и их влияние на течение хронического обструктивного заболевания легких.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, метаболиты оксида азота.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) представляет собой серьезную проблему из-за широкой распространенности, прогрессирующего течения, сокращения продолжительности жизни больных.

В среднем от 8 до 22 % взрослых в возрасте 40 лет и старше страдают ХОЗЛ [1]. Доля профессионального ХОЗЛ составляет 19 % [2]. Кроме того, ХОЗЛ выходит на лидирующие позиции среди причин смерти. Эксперты ВООЗ прогнозируют, что к 2020 г. данная патология будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место в мире в структуре общей смертности.

По данным ВООЗ, в 2012 г. от ХОЗЛ умерло более 3 млн человек, что составило почти 6 % всех случаев смерти. Согласно ВОЗ, смертность от ХОЗЛ в структуре профессиональной заболеваемости составляет 40 %.

Доля ХОЗЛ как одной из ведущих причин смерти постоянно увеличивается. Согласно последней редакции Глобальной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD, 2015), большое внимание ученые уделяют системным проявлениям ХОЗЛ и коморбидным с ним состояниям, которые существенно влияют на прогноз заболевания и его течение [3].

Кровеносные сосуды являются органом-мишенью, который поражается одновременно

и при артериальной гипертензии (АГ), и при ХОЗЛ. Основными патогенетическими механизмами, связывающими АГ и ХОЗЛ, являются персистирующее системное воспаление низкой градации, дисбаланс в системе антиоксиданты–оксиданты и эндотелиальная дисфункция [4–8].

Эндотелий – внутренний покров сосудов – содержит около $1-6 \cdot 10^{13}$ клеток [9, 10]. Несмотря на то, что основное морфологическое строение клеток эндотелия сходно в кровеносных сосудах различных органов и тканей, имеются и значимые различия, основанные на структурных и метаболических особенностях каждого органа, особенно легких [11].

Незащищенное расположение эндотелия между кровью и мышечным слоем сосуда способствует его уязвимости в отношении различных повреждающих факторов, как механических, так и гуморальных [11, 12].

Эндотелий выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую функции, участвует в регуляции сосудистого тонуса, гомеостаза, иммунных механизмов, адгезии, пролиферации клеток сосудов, играет существенную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [9, 13, 14].

© В.А. Капустник, И.Ф. Костюк, А.Я. Меленевич, 2015

Эндотелиальные функции осуществляются благодаря высвобождению вазоактивных веществ, среди которых выделяют вазодилататоры (эндотелиальный фактор релаксации – оксид азота (NO), простаглицлин, брадикинин, гистамин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа и др.), вазоконстрикторы (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан А2, реактивные соединения кислорода и др.), регуляторы гемостаза и активаторы тромбоза (фактор Виллебранда, тканевый активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбомодулин, тканевый фактор), а также модуляторы роста, молекулы адгезии и ряд ферментов, которые могут активировать или инактивировать вазоактивные субстанции. Эндотелий также регулирует процессы митогенеза, ангиогенеза, сосудистой проницаемости и баланса жидкости [11–13, 15, 16].

Эндотелий – это высокоспециализированный метаболически активный монослой клеток, выстилающий все сосуды организма, продуцирующий множество различных вазоактивных веществ, которые обеспечивают выполнение регуляторных функций [13, 14].

При сохранности функций эндотелия преобладают вазодилатирующие, антикоагулянтные и противовоспалительные эффекты. Повреждение эндотелия ведет к смещению динамического равновесия в противоположную сторону из-за дисбаланса в выработке вазоактивных веществ [11].

Эндотелиальная дисфункция – неадекватное (увеличенное или сниженное) образование биологически активных веществ эндотелием, то есть дисбаланс между констрикторными и релаксирующими факторами, про- и антикоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [9, 11, 15, 17, 18].

Причинами эндотелиальной дисфункции служат различные факторы: гипоксия тканей, оксидативный стресс, дислипидемия, воздействие цитокинов, возрастные изменения, эндогенные (почечная, печеночная недостаточность) и экзогенные интоксикации (курение, действие промышленных аэрозолей и др.) [7, 11, 17, 19, 20].

У больных ХОЗЛ на фоне прогрессирующей бронхообструкции и гипоксии развивается персистирующее системное воспаление низкой градации, приводящее к постоянному неблагоприятному воздействию на эндотелий [9, 21].

Легкие – единственный орган, куда поступает весь минутный объем крови. Именно поэтому их считают своеобразным фильтром, контролирующим состав биологически активных веществ в крови. Эндотелий легочных капилляров благодаря своим поглотительным и ферментным механизмам играет существенную роль в трансформации биологически активных веществ. Легким принадлежит самая мощная ферментная система, разрушающая брадикинин. Установлено, что 80 % брадикинина, введенного в легочный кровоток, инактивируется при однократном прохождении крови через легкие без предварительного поглощения. В легких инактивируется 90–95 % простаглицлинов. В мелких углублениях (кавеолах) на внутренней поверхности легочных капилляров локализуется большое количество ангиотензинпревращающего фермента, катализирующего превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Кроме того, эндотелий легочных сосудов содержит ферменты, осуществляющие синтез тромбоксана В2 и простаглицлинов. В легких синтезируются факторы свертывающей и противосвертывающей систем (тромбопластин, факторы VII, VIII, гепарин и др.), благодаря чему они участвуют в регуляции агрегатного состояния крови. Легкие – основной источник тромбопластина, который сосредоточен в эндотелии капилляров. В зависимости от уровня тромбопластина в крови легкие регулируют его выработку.

Эндотелиальная дисфункция – одно из первых проявлений сосудистых осложнений ХОЗЛ. Уже на ранних стадиях заболевания она усугубляет нарастающую дыхательную недостаточность, способствует прогрессированию гипоксемии и гипоксии тканей. Усиливающаяся бронхообструкция, а также нарастающая неравномерность альвеолярной вентиляции способствуют изменению легочной гемодинамики. Хроническая гипоксемия и изменение выработки вазоактивных веществ ведут к утолщению мышечного слоя легочных артерий, мускуляризации прекапиллярных легочных сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов адвентиции, повышению содержания коллагена и эластина в стенке легочных сосудов, что способствует формированию гипертрофии и ремоделированию сосудов легких [9, 11, 22–25].

Известно, что эндотелиальной дисфункции отводится ведущая роль в формировании легочной гипертензии у больных ХОЗЛ [9, 11, 22, 24, 25].

Системная воспалительная реакция и эндотелиальная дисфункция коррелируют с бронхиальным воспалением, сопровождающимся увеличением нейтрофилов и макрофагов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также с бронхиальной обструкцией, проявляющейся уменьшением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) [9, 23, 26].

Активация эндотелия играет существенную роль в развитии большинства патологических процессов. Кроме того, известно, что заболевания, сопровождающиеся дисфункцией эндотелия, ассоциируются с увеличением риска смерти. Повреждение эндотелия способствует нарушению механических свойств артерий, что влечет за собой гемодинамические нарушения. Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как предиктор серьезной кардиоваскулярной патологии [9, 26].

Многие профессиональные факторы запускают патогенетические механизмы формирования и прогрессирования общих заболеваний. Производственно-обусловленная соматическая патология имеет значительные социальные последствия, негативно влияет на продолжительность жизни и смертность, составляет основную часть среди заболеваний с временной утратой трудоспособности. Имеются данные о высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у рабочих «пылевых» профессий [27].

На производстве чаще встречаются промышленные аэрозоли смешанного состава, содержащие минеральные, металлические, синтетические вещества, дым, токсические газы и др. В зависимости от физико-химических свойств промышленные аэрозоли могут оказывать на организм фиброгенное, токсическое, аллергизирующее, канцерогенное, ионизирующее действие [28].

К вредным химическим веществам с прямой органно-тканевой тропностью к сердечно-сосудистой системе относятся некоторые соединения хрома, растворимые соли бария и калия, ртутно-органические соединения, ряд соединений кобальта, свинца, кадмия, сурьмы, ванадия, мышьяка, пестициды — рогор, родан, фосфамид, хлорофос. Кардиовазотоксические эффекты могут возникать вследствие нейротоксических экстракардиальных воздействий [29].

При пылевой патологии широко распространены нарушения липидного обмена, про-

являющиеся гиперхолестеринемией и повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, что подтверждает теорию атерогенного действия промышленных аэрозолей [27].

При прогрессировании профессионального бронхита у части пациентов имеют место гемодинамические нарушения: ремоделирование сосудистого русла, гиперволемиа малого круга кровообращения, формирование хронического легочного сердца [30].

Кардиоваскулярные расстройства при ХОЗЛ ассоциированы с ранним формированием эндотелиальной дисфункции, изменением обмена коллагена и эластина в стенках сосудов, повышением симпатической активности с дисбалансом синтеза катехоламинов, нарушением роли легких в метаболизме вазоактивных веществ (оксида азота, простагландинов и др.). Эндотелин-1 (ЭТ-1) — крупный бициклический полипептид, образующийся в эпителии бронхов, эндотелии и альвеолярных макрофагах. Он принимает участие в формировании сосудистых нарушений. Способствуя активации вазоконстрикторных механизмов и повышению адгезии тромбоцитов, ЭТ-1 может способствовать микротромбозообразованию [6, 9, 20, 31, 32].

Гипоксия стимулирует выработку эндотелина. В норме в легких происходит разрушение эндотелина. При повреждении легких, связанном с профессиональным пылевым воздействием, эта функция нарушается, в кровотоке поступает дополнительное количество эндотелина, что способствует усилению бронхоконстрикции и снижению легочной растяжимости [19].

Концентрация ЭТ-1 в крови увеличивается при обострениях ХОЗЛ, особенно при гипоксемии и вирусной инфекции, что способствует дальнейшему прогрессированию дисфункции эндотелия. Доказана избыточная продукция ЭТ-1 у пациентов с легочной гипертензией. Повышенный уровень ЭТ-1 ассоциируется с дилатацией правых отделов сердца, левого предсердия, с легочной гипертензией, с нарастанием уровней интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, а также с тенденцией к развитию сердечно-сосудистых событий в последующие два года. ЭТ-1 — фактор, имеющий прогностическое значение для оценки риска сердечно-сосудистых событий при ХОЗЛ [6, 9, 20, 32].

Гипоксия, формирующаяся вследствие нарушения процессов вентиляции и газооб-

мена, способствует гиперактивации симпатической нервной системы с усиленной продукцией катехоламинов даже при стабильной бронхиальной обструкции. Увеличивается продукция ангиотензина II, оказывающего выраженный вазоконстрикторный эффект. Вместе с этим снижается способность эндотелия синтезировать и высвобождать эндогенные релаксирующие факторы, такие как простаглицлин, простаглицдин E2 и оксид азота (NO), которому отводят важную роль в формировании легочной гипертензии при ХОЗЛ [18, 32, 33].

Эндотелий легочных сосудов непрерывно продуцирует NO под контролем NO-синтетазы (NOS). Различают три изоформы NOS: эндотелиальная – eNOS, нейрональная – nNOS, индуцибельная (макрофагальная) – iNOS. О концентрации NO судят по содержанию в крови его метаболитов – NO₂ и NO₃ [32–34].

В норме образование NO в значительной степени происходит за счет eNOS. Активностью именно этой формы NO-синтетазы обусловлено действие NO на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Уже на ранней стадии ХОЗЛ имеет место компенсаторная гиперпродукция как общего, так и локального (в сосудах малого круга кровообращения) NO, способствующая расслаблению спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов малого круга кровообращения [32, 33].

С нарастанием тяжести ХОЗЛ происходит снижение активности eNOS и синтеза NO, отвечающего за вазодилатацию. Нарушение равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в пользу последних способствует формированию эндотелиальной дисфункции. Дальнейшая выработка NO происходит в основном уже не под воздействием eNOS, а определяется iNOS, активность которой возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов. NO, синтезированный с помощью iNOS, уже не будет обладать вазодилатационными свойствами. Определение уровней метаболитов NO (NO₂, NO₃) в крови больных ХОЗЛ не отражает действительное количество «вазодилатирующего» NO и не дает возможности определить концентрации «различных» NO, образующихся под контролем разных NO-синтетаз [9, 32].

Избыточная выработка NO оказывает повреждающее воздействие на клетку. Ме-

ханизм этого повреждения определяется взаимодействием NO с супероксидным анионом с образованием пероксинитритов, которые свободно проникают через липидный бислой мембраны и имеют значительно больше химических мишеней, чем NO. Они ингибируют белки митохондриальной дыхательной цепи, что ведет к снижению выработки АТФ и нарушению кальциевого гомеостаза, подавляют активность антиоксидантных ферментов и тем самым стимулируют образование супероксидного аниона и пероксинитритов. Доказано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) предотвращают развитие легочной гипертензии на фоне хронической гипоксии и способствуют уменьшению выраженности гипертрофии средней оболочки легочных сосудов. Механизм действия АРА II на систему NO связан с блокадой ангиотензиновых рецепторов I типа, что приводит к гипопродукции супероксидных радикалов, снижению связывания и накопления NO. Ангиотензин II участвует в механизмах генетического ответа, результатом которого является апоптоз – запрограммированная гибель клеток. Защита клеток эндотелия от апоптоза опосредуется выработкой eNOS в низких концентрациях NO, в то время как гиперпродукция NO приводит к накоплению мощного проапоптотического фактора в клетках – токсичного пероксинитрита [34].

Воспаление при ХОЗЛ носит не только местный, но и системный характер. Цитокины и свободные радикалы начинают продуцироваться не только в бронхолегочной, но и в сердечно-сосудистой системе. Избыточная продукция свободных радикалов в условиях недостатка антиоксидантной защиты приводит к инициации свободнорадикального окисления и развитию так называемого оксидантного стресса.

Аномальная воспалительная реакция дыхательных путей на вдыхаемые частицы и газы, а также поддержание воспаления низкой градации способствуют непрерывному прогрессирующему течению ХОЗЛ [34, 35].

Эндотелий сосудов представляет собой активную систему, обеспечивающую сосудистый гомеостаз посредством регуляции тонуса сосудов, контроля процессов гемостаза и воспаления [11]. Дисфункция эндотелия имеет основное значение в развитии боль-

шинства патологических процессов, в том числе и ХОЗЛ. Заболевания, которым сопутствует повреждение эндотелия, ассоциируются с увеличением смертности [9, 17]. В на-

стоящее время продолжается изучение вазоактивных веществ, вырабатываемых эндотелиальными клетками, и их роли в прогрессировании ХОЗЛ.

Литература

1. *Фещенко Ю.И.* Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Украинський пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
2. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований / Л.А. Шпагина, М.И. Воевода, О.С. Котова и др. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 49. – С. 8–15.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
4. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-летний опыт изучения) / В.С. Задионченко, В.В. Ли, Т.В. Адашева и др. // Медицинский совет. – 2012. – № 10. – С. 10–17.
5. *Павлов С.В.* Состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в процессе антигипертензивной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / С.В. Павлов. – Москва, 2013. – 25 с.
6. Роль легочной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, медиаторов воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / С.А. Прибылов, А.Г. Овсянников, О.Ю. Прусакова и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С. 151–154.
7. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Н.С. Сметнева, В.В. Викентьев, С.А. Завьялова и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 162–166.
8. Федорова И.В. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертонии при хронической обструктивной болезни легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни», 14.00.06 – «Кардиология» / И.В. Федорова. – Москва, 2008. – 25 с.
9. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Г. Мамаева, И.В. Демко, Я.И. Вериги и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1. – С. 12–19.
10. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Е.В. Акатова и др. // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 101–104.
11. Роль функционального состояния эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей / С.Н. Иванов, Е.А. Старовойтова, Л.М. Огородова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 1. – С. 91–95.
12. *Шишкин А.Н.* Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 4. – С. 315–319.
13. Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести / В.В. Ефимов, В.И. Блажко, Л.С. Воейкова и др. // Украинський пульмонолог. журнал. – 2005. – № 4. – С. 44–47.
14. Микроциркуляторные нарушения у пациентов на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких / В.С. Куваев, Ю.В. Богданова, М.А. Селихова и др. // Практическая медицина. – 2013. – № 5 (74). – С. 121–124.
15. *Киприна Е.С.* Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам : автореф. дис. ... канд. биол. наук: спец. 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика», 14.01.05 «Кардиология» / Е.С. Киприна. – Москва, 2011. – 24 с.
16. *Макарова М.А.* Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 109–117.

17. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина и др. // Земский врач. – 2012. – № 4 (15). – С. 67–69.
18. Ранние маркеры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста / С.Д. Маянская, А.Р. Антонов, А.А. Попова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 32–37.
19. Эндотелиальная дисфункция и нарушение тромбоцитарного гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевого генеза / И.Ф. Костюк, В.Т. Полищук, Ю.Н. Ильяшенко и др. // Проблемы екологічної та медичної генетики та клінічної імунології. – 2014. – № 1. – С. 134–140.
20. Мельников В.В. Прогностическая роль функции эндотелия при выборе метода холецистэктомии у работников угольной промышленности с патологией органов дыхания / В.В. Мельников // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 64–67.
21. Мациевич М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / М.В. Мациевич. – Москва, 2008. – 25 с.
22. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях / С.Н. Авдеев // Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 2. – С. 2–10.
23. Киняйкин М.Ф. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании миокардиальных повреждений у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Ф. Киняйкин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 35–37.
24. Современные представления о хронической обструктивной болезни легких и сенильных легких / О.К. Кошелева, О.В. Зайратьянц, А.Л. Черняев и др. // Архив патологии. – 2013. – № 4. – С. 37–40.
25. Сироткин С.А. Системная дисфункция эндотелия у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / С.А. Сироткин, С.А. Прибылов // Биомедицинский журнал. Medline.ru [Электронный ресурс]. – 2007. – № 8. – С. 41–48. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom8/art005pdf.phtml>
26. Determinants of endothelial function in patients with COPD / C.F. Clarenbach, O. Senn, N.A. Sievi et al. // Eur Respir J. – 2013. – Vol. 42(5). – P. 1194–1204.
27. Кузьмина О.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями : автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / О.Ю. Кузьмина. – Самара, 2009. – 25 с.
28. Профессиональные болезни / В.А. Капустник, И.Ф. Костюк, Г.А. Бондаренко и др.; под ред. проф. В.А. Капустника, проф. И.Ф. Костюк. – К.: ВСИ «Медицина», 2012. – 504 с.
29. Трахтенберг И.М. Приоритетные аспекты профилактической токсикологии: опыт прошлого, реалии настоящего, горизонты будущего / И.М. Трахтенберг // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – № 3 (21). – С. 72–84.
30. Калмыков А.А. Клиническая характеристика профессионального бронхита / А.А. Калмыков // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – № 4. – С. 116–119.
31. Панасюкова О.Р. Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ (огляд літератури) / О.Р. Панасюкова, Л.П. Кадан Оригинальные статьи www.ifp.kiev.ua 18 вересня 2009. Режим доступа: <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2009/panasiukova2009.pdf>
32. Peinado V.I. Pulmonary Vascular Involvement in COPD / V.I. Peinado, S. Pizarro, J.A. Barbera // Chest. – 2008. – Vol. 134(4). – P. 808–814.
33. Григорьева Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах / Н.Ю. Григорьева, А.Н. Кузнецов, Е.Г. Шарабрин // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 1. – С. 112–116.
34. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем антагонистами рецепторов ангиотензина II / В.С. Задионченко, Н.Б. Холодкова, О.И. Нестеренко и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 48–52.
35. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев и др. // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 9. – С. 12–16.

В.А. Капустник, І.Ф. Костюк, А.Я. Меленевиц

РОЛЬ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОГО ГЕНЕЗУ

Наведені сучасні дані літератури щодо ролі ендотеліальної дисфункції в прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень. Наведені фактори, що сприяють формуванню дисфункції ендотелію при хронічному обструктивному захворюванні легень. Розглянуті основні маркери ендотеліальної дисфункції та їх вплив на перебіг хронічного обструктивного захворювання легень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, метаболіти оксиду азоту.

V.A. Kapustnik, I.F. Kostyuk, A.Ya. Melenevich

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN PROGRESSION OF OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

In this article presented modern literary information about the role of endothelial dysfunction in the progression of chronic obstructive pulmonary disease. The factors promoting the formation of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease are given. The main markers of endothelial dysfunction and their influence on the course of chronic obstructive pulmonary disease are considered.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, endothelin-1, nitric oxide metabolites.

Поступила 20.10.15

УДК 616.366-002+616.12-008.331.1]-08-053.81

К.М. Компанієць, Т.М. Амброзова

Харківський національний медичний університет

СТАН ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ТА РІВЕНЬ ВІТАМІНІВ З АНТИОКСИДАНТНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ХЕЛІКОБАКТЕРІОЗОМ

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця та хелікобактеріозом спостерігаються дисбаланс співвідношення окремих фракцій глутатіону в сироватці крові, функціональна недостатність ферментативної ланки редокс-системи глутатіону, які залежать від ступеня обсіменіння хелікобактером.

Ключові слова: *хронічний некалькульозний холецистит, ішемічна хвороба серця, хелікобактеріоз, глутатіонова система, вітаміни.*

Актуальною проблемою сучасної медицини залишається гепатобіліарна патологія, яка за розповсюдженістю поступається тільки захворюванням шлунка і дванадцятипалої кишки [1, 2]. За даними наукового прогнозування, передбачається зростання захворюваності травної системи впродовж 15–20 років на 30–50 %, особливо за рахунок хвороб, в основі яких лежать стресові, дискінетичні та метаболічні механізми, що простежуються в патогенезі хронічного некалькульозного холециститу [3–6]. Водночас відмічається значна розповсюдженість серцево-судинних захворювань, у тому числі ішемічної хвороби серця (ІХС), яка реєструється у 14 % населення України [7]. В останні роки інфекції *Helicobacter pylori* відводиться роль не тільки фактора, що приводить до ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, але й впливаючого на перебіг захворювань судин, розвиток атеросклерозу та ІХС [8].

Метою даного дослідження було визначити стан глутатіонової системи та рівень вітамінів з антиоксидантними властивостями у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні ІХС і хелікобактеріозом.

Матеріал і методи. Обстежено 107 хворих з хронічним некалькульозним холециститом у сполученні з ІХС на фоні хелікобактеріозу у віці від 23 до 69 років (68,5 % чоловіків і 31,5 % жінок) з тривалістю захворювання на сполучену патологію від одного до 10 років.

Верифікацію хронічного некалькульозного холециститу здійснювали відповідно з Наказом МОЗ України від 13.06.05 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»; ІХС (стабільна стенокардія ІІ ФК) – з Наказом МОЗ України від 03.07.06 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія», а також на підставі рекомендацій Української асоціації кардіологів (2011). В обстеження включали хворих, у яких було діагностовано інфекцію *Helicobacter pylori* без наявності при фіброезофагогастродуоденоскопії ерозивно-виразкових змін слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки.

Систему глутатіону характеризували за концентрацією відновленого та окисненого глутатіону (ВГ і ОГ) в сироватці крові, підраховували коефіцієнт ВГ/ОГ, а також визначали активність специфічних ферментів глутатіонтрансферази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази в еритроцитах (Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко, 2002), вміст вітамінів з антиоксидантною активністю (α -токоферолу, аскорбінової кислоти та ретинолу) – за допомогою уніфікованих методів.

Отримані цифрові дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Дослідження показників системи глутатіону у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС та хеліко-

© К.М. Компанієць, Т.М. Амброзова, 2015

бактеріозом виявило наявність порушень як концентрації окремих фракцій глутатіону в сироватці крові, так і співвідношення між ними (табл. 1).

($p < 0,05$). Отже, у випадках високого ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori* вміст ВГ був знижений вірогідно більше, ніж при помірному й слабкому обсіменінні. При високому

Таблиця 1. Рівень глутатіону в сироватці крові обстежених хворих ($M \pm m$)

| Показник | Групи обстежених хворих | | | Норма |
|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| | з високим ступенем обсіменіння НР | з помірним ступенем обсіменіння НР | зі слабким ступенем обсіменіння НР | |
| ВГ, ммоль/л | 0,46±0,03 | 0,65±0,03 | 0,68±0,04 | 1,00±0,07 |
| ОГ, ммоль/л | 0,71±0,02 | 0,54±0,02 | 0,52±0,03 | 0,16±0,02 |
| ВГ/ОГ | 0,65±0,02 | 1,20±0,02 | 1,30±0,03 | 6,25±0,03 |

Примітка. $p < 0,001$; вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; між відповідними показниками в групах з різним ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori*: високим і помірним.

Рівень ВГ, який забезпечує активність тіолвмісних ферментів і сприяє стабілізації вмісту високореакційних SH-груп у мембранах еритроцитів, у хворих з високим ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori* був у 2,17 раза, у хворих з помірним ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori* – в 1,9 раза, у хворих зі слабким ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori* в 1,47 раза нижче в порівнянні з нормою ($p < 0,001$); концентрація ОГ перевищувала норму відповідно в 4,44; 3,38 та 3,25 раза ($p < 0,001$) (рис. 1), а коефіцієнт

ступені обсіменіння *Helicobacter pylori* рівень ОГ у хворих був в 1,31 раза вище значення показника при помірному обсіменінні та в 1,36 раза при слабкому обсіменінні ($p < 0,001$).

Активність глутатіонредуктази, що відновлює дисульфідний зв'язок окисленого глутатіону GSSG до його сульфгідрильної форми GSH, у хворих при високому ступені обсіменіння *Helicobacter pylori* була нижче норми в 1,56 раза ($p < 0,001$), при помірному – в 1,43 раза ($p < 0,001$), при слабкому – в 1,36 раза ($p < 0,01$), табл. 2.

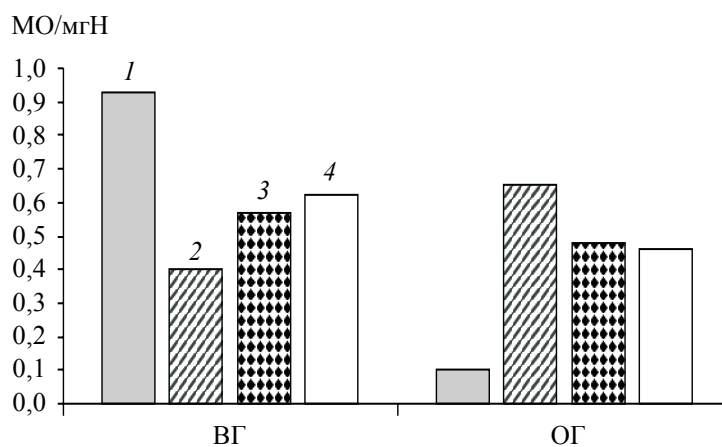


Рис. 1. Рівень глутатіону у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС і хелікобактеріозом в залежності від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori*: 1 – норма; 2 – високий; 3 – помірний; 4 – слабкий

ВГ/ОГ був нижче за норму в 9,6; 5,2 та 4,8 раза ($p < 0,001$) (рис. 2), що відбувалося через нестачу ферментів системи глутатіону, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ (зменшення активності глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази та глутатіонредуктази).

Крім того, кратність різниці ВГ у хворих з високим і помірним ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori* складала 1,41 раза ($p < 0,001$), з високим і слабким ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori* відповідно 1,48 раза

Активність глутатіонтрансферази, що каталізує кон'югацію ксенобіотиків з відщепленням глутатіону, була зменшена у хворих при високому ступені обсіменіння *Helicobacter pylori* в 1,5 раза ($p < 0,001$), при помірному – в 1,43 раза ($p < 0,001$), при слабкому – в 1,36 раза ($p < 0,01$) стосовно норми. Отже, можна припустити, що знижений рівень ВГ у крові обстежених хворих з поєднаною патологією пов'язаний не лише з підвищеною потребою цього метаболіту для зв'язування продуктів

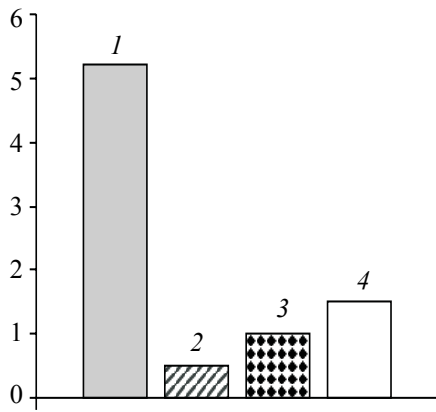


Рис. 2. Залежність індексу ВГ/ОГ у хворих на хронічний некалькульозний холецистит в сполученні з ІХС і хелікобактеріозом від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori*:
1 – норма; 2 – високий; 3 – помірний;
4 – слабкий

Активність глутатіонпероксидази у хворих при високому ступені обсіменіння *Helicobacter pylori* була нижче норми в 1,35 раза ($p < 0,001$), при помірному – в 1,25 раза ($p < 0,01$), при слабкому – в 1,15 раза ($p < 0,05$), рис. 3.

При вивченні концентрації вітамінів з антиоксидантними властивостями встановлено, що в усіх обстежених нами пацієнтів концентрації були значно знижені по відношенню до норми. Так, концентрація ретинолу понижувалася відповідно норми $[(20,7 \pm 1,6) \text{ мкг/мл}]$ у середньому в 1,5 раза ($p < 0,01$, дорівнюючи $(13,8 \pm 1,2) \text{ мкг/мл}$, при цьому відмічалася виражена кореляція зі ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori*: при високому ступені рівень цього вітаміну був у 1,6 раза нижче норми ($p < 0,001$), при помірному – в 1,51 раза ($p < 0,01$) та слабкому – в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Активність ферментів системи глутатіону в гомогенаті еритроцитів обстежених хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС і хелікобактеріозом ($M \pm m$)

| Показник | Групи обстежених хворих | | | Норма |
|--|-----------------------------------|---|---|-----------------|
| | з високим ступенем обсіменіння НР | з помірним ступенем обсіменіння НР | зі слабким ступенем обсіменіння НР | |
| ГП, нмоль ГВ/(хв·гНб) | $115,8 \pm 6,2$ $p_1 < 0,001$ | $124,7 \pm 5,1$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ | $136,2 \pm 6,4$ $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ | $156,2 \pm 6,3$ |
| ГР, мкмоль НАДФ ₂ /(хв·гНб) | $22,7 \pm 2,1$ $p_1 < 0,001$ | $24,8 \pm 2,1$ $p_1 < 0,001$ | $26,1 \pm 2,4$ $p_1 < 0,01$ | $35,4 \pm 1,5$ |
| ГТ, нмоль ГВ/(хв·гНб) | $92,8 \pm 4,5$ $p_1 < 0,001$ | $97,8 \pm 5,9$ $p_1 < 0,001$ | $105,0 \pm 5,2$ $p_1 < 0,01$ | $139,5 \pm 5,4$ |

Примітка. p_1 – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; p_2 – вірогідність різниці між відповідними показниками в групах з різним ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori* (високим і помірним).

ліпопероксидації й вільних радикалів, але також зі зменшенням можливості до ресинтезу ВГ з ОГ внаслідок зменшення активності ферментів редокс-системи глутатіону.

Щодо концентрації аскорбінової кислоти, то цей показник знижувався до $(27,6 \pm 2,4) \text{ мкмоль/л}$, що було менше норми $[(55,6 \pm 2,3) \text{ мкмоль/л}]$ у середньому в 2,0 рази ($p < 0,01$),

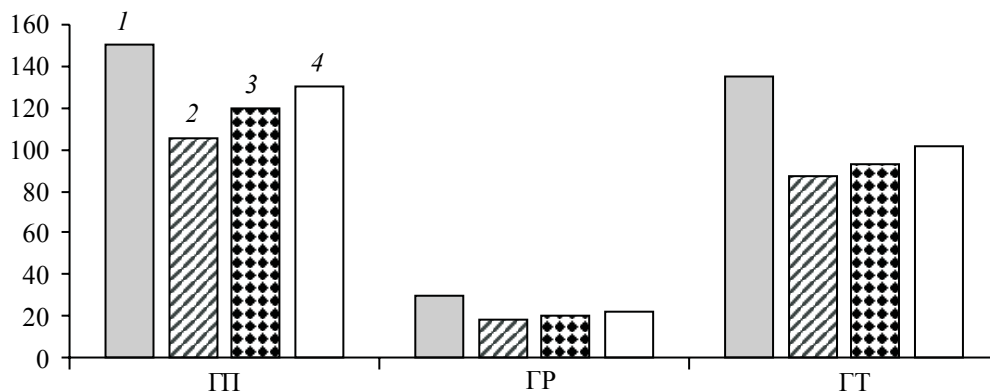


Рис. 3. Активність ферментів системи глутатіону у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС і хелікобактеріозом в залежності від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori*:
1 – норма; 2 – високий; 3 – помірний; 4 – слабкий

при цьому найнижчим рівень був у пацієнтів з високим ступенем обсіменіння *Helicobacter pylori* – (25,9±2,1) мкмоль/л ($p < 0,001$), тоді як більш високим – у хворих зі слабким обсіменінням *Helicobacter pylori* – (30,9±2,4) мкмоль/л; $p < 0,05$ (табл. 3).

На нашу думку, виявлений дефіцит вітамінів з антиоксидантними властивостями у хворих з поєднаною патологією можна пов'язати зі збільшенням їх споживання під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпо-

Таблиця 3. Рівень вітамінів з антиоксидантними властивостями у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС і хелікобактеріозом ($M \pm m$)

| Показник | Групи обстежених хворих | | | Норма |
|-------------------------------|-----------------------------------|--|--|----------|
| | з високим ступенем обсіменіння НР | з помірним ступенем обсіменіння НР | зі слабким ступенем обсіменіння НР | |
| Ретинол, мкг/мл | 12,9±0,6 $p_1 < 0,001$ | 13,7±0,9 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ | 14,8±0,5 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ | 20,7±1,6 |
| Аскорбінова кислота, мкмоль/л | 25,9±2,1 $p_1 < 0,001$ | 27,8±2,1 $p_1 < 0,001$ | 30,9±2,4 $p_1 < 0,01$ | 55,6±2,3 |
| Токоферол, нмоль/л | 9,45±0,5 $p_1 < 0,001$ | 10,5±0,7 $p_1 < 0,001$ | 11,8±0,7 $p_1 < 0,01$ | 18,9±1,1 |

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС і хелікобактеріозом, поряд з пониженням концентрації ретинолу та аскорбінової кислоти, понижувався рівень токоферолу в середньому в 1,8 раза ($p < 0,01$). Відмічалася також залежність цього показника від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori*, тобто він був нижче норми в 2,0; 1,8 та 1,6 раза ($p < 0,01$) відповідно при високому, помірному та слабкому обсіменінні (рис. 4).

пероксидації. Як видно з отриманих даних, вираженість цих порушень залежить від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori*.

Висновки

1. У хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС та хелікобактеріозом реєструвалися порушення рівня окремих фракцій глутатіону в сироватці крові, дисбаланс співвідношення між ними та функціональна недостатність ферментативної ланки редокс-системи глутатіону.

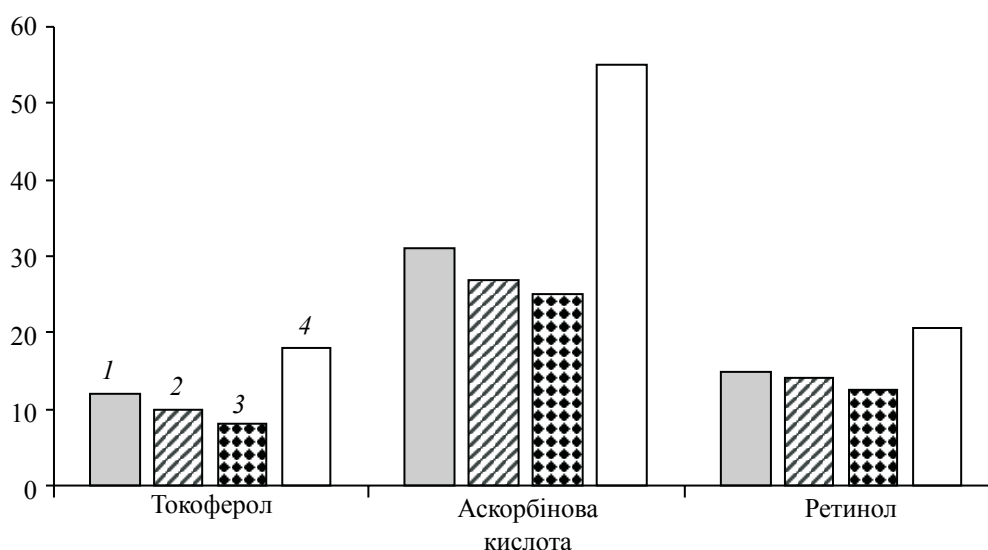


Рис. 4. Рівень вітамінів з антиоксидантними властивостями у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС і хелікобактеріозом в залежності від ступеня обсіменіння *Helicobacter pylori*:
1 – норма; 2 – високий; 3 – помірний; 4 – слабкий

2. На стан системи глутатіону і рівень вітамінів з антиоксидантною активністю в обстежених хворих впливав ступінь обсеменіння *Helicobacter pylori*.

3. В подальшому ми плануємо вивчити інтенсивність процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у хворих з поєднаною патологією.

Література

1. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни / И.Н. Григорьева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 17–21.
2. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. – Москва: Атмосфера, 2006. – 416 с.
3. Медведева В.Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его коррекция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни / В.Н. Медведева, С.И. Курицина, В.Н. Медведев // Кардиология. – 2003. – Т. 37, № 8. – С. 40–45.
4. Панфилов Б.К. Билиарно-кардиальный синдром – холециститное сердце / Б.К. Панфилов. – Москва, 1986. – 241 с.
5. Portincasa P. From lipid secretion to cholesterol crystallization in bile. Relevance in cholesterol gallstone disease / P. Portincasa, A. Moschetta, G. Palasciano // Ann. Hepatol. – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 121–128.
6. Salonen J.T. Liver damage and protective effect of high density lipoprotein cholesterol / J.T. Salonen // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 1082–1083.
7. Климов А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – С.-Петербург, 1995. – 304 с.
8. Мараховский Ю.Х. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компарменты обмена холестерина и их клинико-патофизиологическое значение / Ю.Х. Мараховский, К.Ю. Мараховский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 6. – С. 41–55.

К.Н. Компаниец, Т.Н. Амбросова

СОСТОЯНИЕ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ ВИТАМИНОВ С АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ

У больных хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с ишемической болезнью сердца и хеликобактериозом наблюдаются дисбаланс соотношения отдельных фракций глутатиона в сыворотке крови, функциональная недостаточность ферментативного звена редокс-системы глутатиона, которые зависят от степени обсеменения хеликобактером.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, ишемическая болезнь сердца, система глутатиона, витамины.

K.N. Kompaniets, T.N. Ambrosova

CONDITION OF GLUTATHIONE SYSTEM AND THE LEVEL OF VITAMINS WITH ANTIOXIDANT PROPERTIES IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE AND HELICOBACTER PYLORI INFECTION

In patients with chronic non-calculous cholecystitis combined with coronary heart disease and *Helicobacter pylori* infection there is an imbalance ratios of individual fractions of glutathione in the blood serum, functional failure of the enzymatic level of glutathione redox system, which depend on the degree of *Helicobacter* amount.

Key words: chronic non-calculous cholecystitis, coronary heart disease, glutathione system and vitamins.

Поступила 20.11.15

УДК 616.24-007.272-036.12:575.21

Т.С. Оспанова, О.С. Більченко, Є.О. Болокадзе, О.М. Піонова, Н.С. Трифонова
Харківський національний медичний університет

ДЕЯКІ ФЕНОТИПИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Виявлено окремі фенотипи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від клінічних, анамнестичних, інструментальних даних за наявності ожиріння (бронхітичний, емфізематозний, хронічне обструктивне захворювання легень у жінок при наявності ожиріння).

Ключові слова: фенотип, хронічне обструктивне захворювання легень, емфізема, ожиріння, легенева недостатність.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є прерогативою не тільки пульмонологів, а й терапевтів і сімейних лікарів. Респіраторні експерти з усього світу констатували неефективність існуючих підходів до діагностики, клініки, лікування ХОЗЛ, зазначили гетерогенність і системність цього захворювання і наголосили, що майбутнє ХОЗЛ пов'язується з виділенням фенотипів, забезпеченням індивідуального підходу до потреб пацієнта, лікування, профілактики [1, 2]. ХОЗЛ, ймовірно, є групою обструктивних хвороб, можливо, навіть синдромом при різних хворобах. Існують такі фенотипи ХОЗЛ: запалення дихальних шляхів, альвеолярне запалення, колонізація дихальних шляхів бактеріями, часті загострення, бронхоектатичне, системне запалення, ОФВ₁-залежний фенотип та ін. У 2011 р. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [3] запропонував нову класифікацію ХОЗЛ, яка кардинально відрізняється від попередніх: стадії замінені ступенями тяжкості, пацієнти розподіляються на групи (А, В, С, Д) в залежності від вираженості симптомів і прогнозу, для кожної групи рекомендовано окрему терапію, симптоми оцінюються за тестом CAT і шкалою mMRC. Тест CAT (COPD Assessment Test) дозволяє оцінити вплив ХОЗЛ на повсякденне життя і здоров'я, є міжнародним валідним чутливим опитувальником, за допомогою якого можна отримати числовий показник швидкості прогресування хвороби. За шкалою mMRC оцінюється лише фізична активність, пов'язана із задишкою [4, 5]. Пропонується також шкала BODE (Body-mass

index, airflow obstruction, dispnoe exercise) як предиктор летальності пацієнтів з ХОЗЛ [5]. Нова версія GOLD визначає в якості критерію тяжкості перебігу постбронходиляційний індекс Тиффно менше 0,7, свідчить, що наразі жоден з препаратів не впливає на функцію зовнішнього дихання, тому вибір терапії має бути індивідуальним і ґрунтуватися на вираженості симптомів, ризику ускладнень, доступності ліків і відповіді пацієнта на лікування. Таким чином, зроблено кроки для виділення груп пацієнтів з характерними ознаками, їхніми комбінаціями, що пов'язані з клінічно значущими виходами (симптоми, загострення, відповідь на терапію, швидкість прогресування, смерть), тобто до виділення фенотипів ХОЗЛ, які не увійшли до цього керівництва у зв'язку з відсутністю для багатьох із них доказової бази. На сьогодні загальноприйнятого міжнародного офіційного розподілу пацієнтів з ХОЗЛ на фенотипи немає. Розподіл пацієнтів з ХОЗЛ на групи в залежності від особливостей перебігу і клініки здійснено В. Burnes et al.: у клініко-патологічному дослідженні ними виділені емфізематозний і бронхітичний типи хронічної обструкції дихальних шляхів [6]. Таких пацієнтів В. Burnes влучно називав «рожевими пихтільщиками» (емфізема, задишка, зниження маси тіла, відсутність ціанозу, своєрідне пихтяче дихання із роздуванням щік) і «синіми набрячниками» (хронічний бронхіт, ціаноз, набряки у зв'язку з розвитком правошлуночкової недостатності). Ці варіанти зберігаються досі, доповнені новими сучасними критеріями, зокрема, результатами комп'ютерної томографії: для

© Т.С. Оспанова, О.С. Більченко, Є.О. Болокадзе та ін., 2015

бронхітичного фенотипу характерний високий ІМТ, кашель з мокротинням протягом трьох місяців не менше двох років, потовщення стінки бронхів [7, 8], для емфізематозного – низька маса тіла, задишка, постійне розширення дихальних шляхів дистальніше термінальних бронхіол, асоційованих з деструкцією стінок альвеол, не пов'язаною з фіброзом. Крім зазначених фенотипів, пропонується виділення ще таких фенотипів ХОЗЛ: бульозний, з дефіцитом альфа-1-антитрипсину, астма і ХОЗЛ, ранній початок хвороби, молоді хворі (менше 50 років), ХОЗЛ у жінок, ХОЗЛ з частими загостреннями, коморбідністю, ожирінням, терапієрезистентний і терапієчутливий, ХОЗЛ при туберкульозі та ін. Фенотип ХОЗЛ з ожирінням [9–11] виникає внаслідок наявності субклітинного запалення. Жирова тканина, згідно з сучасними поглядами, є активним ендокринним і імунним органом, що в умовах гіпоксії, системного запалення переходить до режиму інтенсивного функціонування: викиду гормонів, нейромедіаторів, адипоцитокінів, інших інтерлейкінів. Це призводить до погіршення перебігу ХОЗЛ, прогресування легеневої недостатності, ремоделювання міокарда, є ризиком серцево-судинних уражень, порушень вуглеводного обміну тощо. Але варто наголосити, що такі уявлення розділяються не всіма дослідниками, проблему слід вирішувати на основі нових підходів до типування, таких як генетичні, молекулярні, багатовимірні, що

дозволить переходити до персоніфікованої медицини в діагностиці та лікуванні [12, 13].

Матеріал і методи. Всього було досліджено 82 хворих на ХОЗЛ віком від 47 до 79 років. Серед них 73 (89,02 %) чоловіки та 9 (10,98 %) жінок. Середній вік склав (68,9±6,5) року. Верифікацію діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з наказом МОЗ України від 27.06.13 № 555 [14].

Усім пацієнтам, поряд із загальноприйнятими клінічними методами дослідження, проводили бронхоскопію, рентген-дослідження та комп'ютерну томографію органів грудної клітки. Для характеристики маси тіла використовували такий показник, як індекс маси тіла. Абдомінальний тип ожиріння вважали згідно критеріїв IDF, 2005, при об'ємі тіла у чоловіків ≥ 94 см, у жінок ≥ 80 см. Для оцінки симптомів перебігу захворювання використовували модифіковану шкалу задишки Медичної дослідницької ради (mMRC).

Результати та їх обговорення. Згідно дизайну дослідження усі хворі були розподілені на три типи залежно від клінічних проявів захворювання й антропометричних даних: група хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ з ожирінням – 19 чол., група хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння – 29 чол., група хворих на емфізематозний тип – 34 пацієнти. Клінічна характеристика досліджуваних хворих наведена в табл. 1.

Найдовша середня тривалість захворювання спостерігалася у хворих на емфізе-

Таблиця 1. Клінічна характеристика досліджуваних хворих на ХОЗЛ

| Показник | Хворі | | |
|-----------------------------------|---|--|-----------------------------------|
| | на бронхітичний тип ХОЗЛ з ожирінням (n=19) | на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння (n=29) | на емфізематозний тип ХОЗЛ (n=34) |
| Середній вік, років | 68,0±7,3 | 64,3±6,9 | 68,6±6,5 |
| Тривалість захворювання, років | 10,3±6,0* | 8,4±4,2* | 12,4±5,4* |
| Середній стаж паління, пачко/роки | 30,9±12,5 | 31,8±10,6 | 32,7±11,2 |
| Задишка, бали за шкалою mMRC | 2,56±0,88* | 2,02±0,47* | 3,96±0,67* |
| Характеристика кашлю, % хворих | Продуктивний, 73* | Продуктивний, 76* | Непродуктивний, 34* |
| Цианоз, % хворих | 36,4* | 58,5* | 12,5* |
| Блідість шкіри, % | 0 | 0 | 100* |
| Ступінь важкості, %: | | | |
| легкий | 6,1 | 5,8 | 3,1 |
| середній | 76,9 | 64,8 | 68,5 |
| важкий | 21,3 | 20,7 | 28,4 |
| ІМТ, кг/м ² | 32,16±6,92* | 26,60±4,36 * | 22,26±3,90* |

Примітка. * Вірогідність між групами, $p < 0,05$.

матозний тип ХОЗЛ, найкоротша – у хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння ($p < 0,05$). В групах порівняння середній стаж паління вірогідно не різнився ($p > 0,05$). Середній показник ступеня задишки за шкалою mMRC був найбільшим у хворих на емфізематозний тип ХОЗЛ і найменшим у хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння. У хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ незалежно від наявності ожиріння провідним симптомом був продуктивний кашель, при цьому у хворих на емфізематозний тип ХОЗЛ – непродуктивний ($p < 0,05$). Аналіз даних клінічного огляду хворих на ХОЗЛ свідчить, що найбільша кількість хворих з ціанозом виявлена в групі на бронхітичний тип (58,0 %) без ожиріння й найменша – на емфізематозний тип (12,5 %), при цьому блідість шкіри відмічено лише у хворих на емфізематозний тип ($p < 0,05$).

В результаті дослідження встановлено, що у пацієнтів з різними типами ХОЗЛ спостерігалася вірогідна відмінність у початку захворювання, так, у хворих на емфізематозний тип початок захворювання спостерігався в більш молодому віці.

Найбільша відносна кількість хворих з легеневою гіпертензією, згідно даних електрокардіографії та ультразвукового дослідження серця, спостерігалася при бронхітичному типі ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням (42 %) на відміну від хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння (36 %) та на емфізематозний тип (29,5 %). Відносна кількість хворих з хронічним легеневи́м серцем вірогідно не відрізнялась в залежності від наявності ожиріння у хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ (32 % – з ожирінням, 31 % – без ожиріння), але була

вірогідно вищою в порівнянні з хворими на емфізематозний тип ХОЗЛ (24 %).

За даними спірограми, у хворих на емфізематозний тип ХОЗЛ превалював емфізематозний тип перебігу захворювання, про що свідчить більше зниження показника ФЖЄЛ (проба Тиффно), а у хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ спостерігалися обструктивні порушення функції зовнішнього дихання, тобто превалював бронхітичний тип перебігу захворювання, про що свідчить показник $ОФВ_1$ (табл. 2).

Найбільшу дистанцію в тесті з 6-хвилинною ходьбою подолали хворі з бронхітичним типом ХОЗЛ при відсутності ожиріння, найменшу – хворі на емфізематозний тип ХОЗЛ ($p < 0,05$), що свідчить про зниження рівня повсякденної активності та якості.

У хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ незалежно від наявності ожиріння на рентгенограмі превалювали ознаки хронічного бронхіту (56,02 %), пневмосклерозу та пневмофіброзу (86,34 %) на відміну від емфізематозного типу ХОЗЛ, де провідним симптомом була емфізема легень (98,83 %).

Виявлено гендерні особливості у хворих на ХОЗЛ. Так, у жінок провідним симптомом перебігу був сухий або малопродуктивний кашель (79 % жінок). Ступінь задишки за шкалою mMRC дорівнював $(2,01 \pm 0,88)$ бала. У жінок превалював середній ступінь тяжкості – 86,9 %, при цьому важкий ступінь встановлено у 9,3 %, легкий – у 7,1 %. Легенева гіпертензія виявлена у 32 % жінок. Хронічне легене́ве серце верифіковано у 29 % хворих.

Ретроспективний аналіз анамнестичних даних свідчив про часті загострення, наяв-

Таблиця 2. Показники функціональних та інструментальних методів дослідження хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від фенотипу

| Показник | Хворі | | |
|--|---|--|-----------------------------------|
| | на бронхітичний тип ХОЗЛ з ожирінням (n=19) | на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння (n=29) | на емфізематозний тип ХОЗЛ (n=34) |
| ОФВ ₁ , % від належного значення | 43,16±2,68* | 44,14±2,47* | 46,63±2,37* |
| ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, % від належного значення | 64,45±1,84 | 62,55±1,80 | 57,70±1,73 |
| ФЖЄЛ, % від належного значення | 52,90±3,09* | 55,73±3,12* | 49,42±6,13* |
| Дистанція в тесті з 6-хвилинною ходьбою, м | 258,23±16,34 | 272,47±36 | 242,95±17,48 |
| Рентгенографія ОГК, % | | | |
| пневмосклероз і пневмофіброз | 86,34±3,47 | 82,37±3,36 | 21,48±3,02 |
| емфізема | 12,22±2,68 | 10,32±2,23 | 98,83±2,31 |
| ознаки хронічного бронхіту | 56,02±3,12 | 51,98±3,07 | 32,08±3,15 |

Примітка. * Вірогідність між групами, $p < 0,05$.

ність резистентності до використовуваної терапії. Загострення спостерігалися три (48,1 %), чотири (21,8 %) і більше чотирьох разів на рік (17,4 %). Тривалість захворювання у жінок складала (9,3±5,0) років при середньому стажі паління (25,9±8,5) пачко/років.

Більшість жінок мали надмірну масу тіла (57,14 %) та різні ступені ожиріння. Крім того, у 25,5 % жінок виявлено дисфункцію респіраторних м'язів, визначену за симптомом участі допоміжних м'язів в акті дихання, що обумовлено анатомо-фізіологічними властивостями, а саме у жінок дихальні рухи здійснюються переважно за рахунок роботи міжреберних і грудних м'язів, функціональний резерв яких первісно менше.

За допомогою спірографії верифіковані дихальні порушення змішаного типу у 42,86 % хворих на ХОЗЛ жінок, а також виявлені значущі порушення бронхіальної прохідності на рівні бронхів усіх калібрів.

Висновки

1. Виходячи з клінічних проявів, даних інструментального обстеження й показників функції зовнішнього дихання у обстежених

хворих на ХОЗЛ виділені наступні фенотипи: бронхітичний, емфізематозний, ХОЗЛ у жінок при наявності ожиріння.

2. Хворим з бронхітичним фенотипом ХОЗЛ притаманні кашель с мокротинням протягом трьох місяців не менш двох років, високий ІМТ, на рентгенограмі ознаки хронічного бронхіту, пневмосклерозу та пневмофіброзу, при бронхоскопії виявлено потовщення стінок бронхів. Найбільша кількість хворих з легеневою гіпертензією спостерігається при бронхітичному типі ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням.

3. Хворим з емфізематозним фенотипом ХОЗЛ притаманна задишка, виражена емфізема, низька маса тіла, прогресуюча легенева недостатність.

4. У жінок, хворих на ХОЗЛ, при наявності ожиріння спостерігаються часті загострення, коморбідність, верифіковані дихальні порушення змішаного типу.

5. На основі даних клініки, інструментального дослідження і визначення функції зовнішнього дихання можливе виділення фенотипів ХОЗЛ і використання індивідуального підходу до вибору терапії.

Література

1. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких – новый подход к терапии заболевания / С.Н. Авдеев // Тер. архив. – 2011. – Т. 83, № 3. – С. 66–74.
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. – Москва: БИНОМ, 2000. – 512 с.
3. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Updated January 2015. <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-resources.html>
4. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. <http://www.biomed-central.com/content/pdf/1471-2466-13-35.pdf>
5. COPD phenotypes: the future of COPD / M.K. Han, A. Agusti, P.H. Calverley et al. // Am. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 152–164.
6. Burnes P. Chronic obstructive pulmonary disease a growing but neglected global epidemic / P. Burnes // Plos. Med. – 2007. – Vol. 4. – P. 112.
7. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in COPD / B.R. Celli, C.G. Cote, J.M. Marin et al. // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350 (10). – P. 1005–1012.
8. Антипина А.И. Особенности клинико-лабораторных проявлений ХОБЛ у больных с ожирением различной степени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Антипина. – Тюмень, 2011. – 16 с.
9. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in COPD/ M. Nishimura, H. Makita, K. Nagai et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185, № 1. – P. 44–52
10. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathologic study of patients in London and Chicago / B. Burrows, C.M. Fletcher, B.E. Hear et al. // Lancet. – 1966. – Vol. 1, № 7442. – P. 830–835.
11. «Obesity paradox» in COPD / A. Blum, C. Simsolo, R. Sirchan et al. // Med. Assoc. J. – 2011. – Vol. 13. – P. 172–175.

12. The chronic bronchitic phenotype of COPD an analysis of the COPD Gene study / V. Kim, M.K. Han, C.B. Vance et al. // Chest. – 2011. –Vol. 140, № 3. – P. 626–663.
13. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype / G.H. Lee, G.K. Lee, E.K. Kim et al. // Respir. Med. – 2010. –Vol. 104, № 4. – P. 542–549.
14. Наказ МОЗ України від 27.06.13 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [електронний ресурс] // <http://www.muoz.cv.ua/2013/09/10/nakaz-moz-ukrayini-vid-27062013-555-pro-zatverdzhennya-ta-vprovadzhennya-mediko-tehnologchnih-dokumentv-z-standartizacyi-medichnoyi-dopomogi-pri-hronchnomu-obstruktivnomu-zahvoryuvann-legen.html>

T.S. Ospanova, O.C. Bilchenko, E.A. Bolokadze, E.N. Pionova, N.S. Tryfonova
НЕКОТОРЫЕ ФЕНОТИПЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Выявлены отдельные фенотипы у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от клинических, анамнестических, инструментальных данных при наличии ожирения (бронхитический, эмфизематозный, ХОЗЛ у женщин при наличии ожирения).

Ключевые слова: фенотип, хроническое обструктивное заболевание легких, эмфизема, ожирение, легочная недостаточность.

T.S. Ospanova, O.C. Bilchenko, E.A. Bolokadze, O.M. Pionova, N.S. Tryfonova
SOME PHENOTYPE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

There are some phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease based on clinical, anamnestic, tool data in the presence of obesity (bronhitic, emphysematous, COPD in women in the presence of obesity types).

Key words: phenotype, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, obesity, respiratory insufficiency.

Поступила 28.10.15.

УДК [616/12-008.331.1:616.379-008.64]-078:57.083.3:57.088.6“125

О.В. Пивоваров

Харківський національний медичний університет

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ІНСУЛІНОПОДІБНИМ ФАКТОРОМ РОСТУ-1 І ПОКАЗНИКАМИ СТАНУ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Розглянуто розподіл рівня інсуліноподібного фактора росту-1 у крові та коефіцієнта атерогенності у хворих на артеріальну гіпертензію та у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії і цукрового діабету 2-го типу в залежності від статі. Наведено результати кореляційно-регресійного аналізу рівня інсуліноподібного фактора росту-1 у крові та величини коефіцієнта атерогенності у хворих на артеріальну гіпертензію і у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: інсуліноподібний фактор росту-1, артеріальна гіпертензія, ліпідний обмін, коефіцієнт атерогенності, цукровий діабет 2-го типу

Ендокринні захворювання є досить поширеними в структурі соматичної патології. Активно вивчаються питання нейрогуморальної регуляції та особливості розвитку ранніх глюкозометаболічних порушень, механізми виникнення поєднаної патології цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ).

Результати наукових досліджень підтверджують взаємне обтяження АГ та ЦД-2 при розвитку поєднаної патології, що погіршує прогноз у пацієнтів з такими захворюваннями [1, 2]. Клінічні і молекулярні механізми інсулінорезистентності акумулюють інші пошкоджуючі судинні фактори [3, 4]. Дисметаболізм глюкози розвивається задовго до виникнення порушення толерантності до глюкози і дебюту ЦД-2, однак уже на цій стадії у хворих виявляються інсулінорезистентність, компенсаторна гіперінсулінемія і починають розвиватися макросудинні ускладнення [5]. При поєднаному перебігу АГ та ЦД-2 зростає частота госпіталізації пацієнтів [6]. У хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД-2 мають місце патогенетично обґрунтовані механізми формування кардіоваскулярних ускладнень [1, 7, 8, 9]. Одним із регуляторів вуглеводного обміну є гуморальна сигнальна система, яка містить у собі соматомедини і серед них ІФР-1 [10]. Синтез соматомедину ІФР-1 відбувається під впли-

вом соматотропного гормону у печінці (системний ІФР-1), у кардіоміоцитах, гладеньком'язових клітинах судин, фібробластах, адипоцитах (локальний ІФР-1) [10]. ІФР-1 – соматомедин поліпептидної природи [5]. ІФР-1 стимулює диференціацію клітин у міобластах, остеобластах, нейробластах, преадипоцитах та гемопоетичних клітинах, забезпечує стимуляцію поздовжнього росту кісток: переважно довгих трубчастих і меншою мірою губчастих. Рівень ІФР-1 у крові може варіювати в широких межах. У сироватці новонародженої дитини рівень ІФР-1 становить приблизно 30–50 % від рівня дорослої людини [11]. У дитинстві рівень ІФР-1 поступово збільшується [12]. У пубертатному періоді рівень ІФР-1 досягає максимального значення та може бути у 2–3 рази вищим за рівень ІФР-1 у крові дорослої людини. У віці 20–30 років спостерігається поступове зниження концентрації ІФР-1 [11, 12]. Інсулін і ІФР-1 мають спільні рецептори у тканинах, тому вплив інсуліну на структурні процеси серцево-судинної системи частково реалізується через рецептори до ІФР-1 в ендотеліоцитах, кардіоміоцитах та гладеньком'язових клітинах судин [5].

ІФР-1 може впливати на процеси ремоделювання міокарда [13]. Дефіцит ІФР-1 розглядається як один із факторів розвитку та прогресування діабетичної кардіоміопатії,

© О.В. Пивоваров, 2015

а екзогенне введення соматомедину ІФР-1 суттєво зменшує тяжкість перебігу цієї патології [2].

Пошук нових діагностичних маркерів для прогнозування розвитку поєднаного перебігу АГ і ЦД-2 є актуальною проблемою, що потребує наукового вивчення.

Мета роботи – визначити зв'язок між показниками стану ліпідного обміну та рівнем соматомедину ІФР-1 у крові хворих на АГ і хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД-2.

Матеріал і методи. Обстежено 120 осіб, із них 60 хворих на АГ склали 1-шу групу, 40 хворих з поєднаною патологією АГ та ЦД-2 склали 2-гу групу. В контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб. Критеріями виключення були наявність супутньої клінічно-значущої патології інших органів і систем, гострих запальних та загострення хронічних запальних захворювань, онкологічної патології у обстежених. Перед початком роботи всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Було проаналізовано скарги хворих, дані анамнезу хвороби та анамнезу життя, особливості перебігу та стадію АГ, термін перебування у стаціонарі, ступінь ризику кардіоваскулярних ускладнень. Визначали рівні глюкози крові та інсуліну натщесерце, рівні загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів дуже низької (ХСЛПДНЩ), рівень ІФР-1 у крові, коефіцієнт атерогенності (КА). В усіх обстежених оцінювали стан ліпідного обміну з визначенням рівнів загального холестерину ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності. КА розраховували за формулою

$$КА = (ХСЛПНЩ + ХСЛПДНЩ) / ХСЛПВЩ.$$

Рівень ІФР-1 у крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів DRG (Німеччина). Отримані цифрові дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Серед усіх обстежених було 72 чоловіки та 48 жінок. У контрольній групі було 12 чоловіків та 8 жінок. Серед обстежених 1-ї групи (з АГ) чоловіків було 37 (61,6 %), жінок – 23 (38,4 %); у 2-й групі (АГ+ЦД-2) – 23 (57,5 %) чоловіки та 17 (42,5 %) жінок. У всіх виділених групах переважали чоловіки.

Середній вік пацієнтів 1-ї групи був (54,81±8,83) року, 2-ї групи – (56,75±9,34) року, контрольної групи – (47,52±10,36) року. Як бачимо, середній вік обстежених дещо вищим був у 2-й групі. Розподіл середнього віку за статтю обстежених у виділених групах наведено в табл. 1.

Як бачимо, середній вік чоловіків був вищим у 1-й групі з АГ, а в контрольній та в групі хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД-2 середній вік був вищим у жінок.

В усіх обстежених визначали рівень соматомедину ІФР-1 в крові (табл. 2).

Найвищий середній рівень ІФР-1 у крові спостерігався у обстежених 2-ї групи (АГ та ЦД-2). У хворих 1-ї групи середні значення рівня ІФР-1 у крові були близькі до аналогічного показника серед усіх обстежених. Найнижчим середній рівень ІФР-1 у крові виявився у осіб контрольної групи.

Проведено розрахунок середнього рівня ІФР-1 у крові чоловіків і жінок у кожній із виділених груп, результати якого наведені в табл. 3.

Як видно із табл. 3, в кожній із виділених груп середній рівень ІФР-1 у крові жінок був вищим, ніж у крові чоловіків. У 2-й групі серед хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД-2

Таблиця 1. Розподіл середнього віку обстежених за статтю

| Група обстежених | Середній вік | |
|-----------------------|--------------|-------------|
| | чол. | жін. |
| Всі обстежені (n=120) | 51,72±10,21 | 53,37±10,25 |
| 1-ша (АГ) (n=60) | 55,51±9,72 | 54,43±10,71 |
| 2-га (АГ+ЦД-2) (n=40) | 54,63±9,21 | 57,76±10,25 |
| Контрольна (n=20) | 46,21±8,72 | 49,73±11,34 |

Таблиця 2. Розподіл середнього рівня ІФР-1 у крові обстежених різних груп

| Група обстежених | Середній рівень ІФР-1 у крові |
|-----------------------|-------------------------------|
| Всі обстежені (n=120) | 108,52±27,97 |
| 1-ша (АГ) (n=60) | 107,35±30,35 |
| 2-га (АГ+ЦД-2) (n=40) | 110,25±24,22 |
| Контрольна (n=20) | 102,27±32,62 |

Таблиця 3. Розподіл середнього рівня ІФР-1 у крові чоловіків і жінок по групах

| Група обстежених | Середній рівень ІФР-1 у крові | |
|-----------------------|-------------------------------|--------------|
| | чол. | жін. |
| Всі обстежені (n=120) | 102,83±28,57 | 117,03±25,89 |
| 1-ша (АГ) (n=60) | 101,85±32,72 | 115,15±30,57 |
| 2-га (АГ+ЦД-2) (n=40) | 102,96±30,29 | 117,30±36,04 |
| Контрольна (n=20) | 98,54±22,74 | 105,83±29,32 |

середній рівень ІФР-1 у крові як жінок, так і чоловіків виявився найвищим серед обстежених усіх інших груп. Найнижчим середній рівень ІФР-1 був у крові чоловіків контрольної групи. На основі отриманих показників стану ліпідного обміну розраховано коефіцієнт атерогенності.

Коефіцієнт атерогенності – це інтегральний показник, який характеризує порушення ліпідного обміну та ймовірність розвитку атеросклерозу [14]. Він визначається за даними вмісту холестерину в сироватці крові, що залежить від фактора спадковості, наявності АГ, ожиріння, ЦД, адинамії. Коефіцієнт атерогенності є розрахунковим показником, його величина в нормі 2,5–3,0 Од. Якщо КА >3 Од., ризик розвитку атеросклерозу помірний, якщо рівень КА >4 Од. – ризик вважається дуже високим. Цей показник дозволяє достовірно відслідковувати стан ліпідного обміну та визначати ризик розвитку атеросклеротичних змін [1]. Результати розрахунку коефіцієнта атерогенності в кожній з виділених груп наведені в табл. 4.

Як видно із табл. 4, у групі хворих з поєднаним перебігом АГ і ЦД-2 середній рівень коефіцієнта атерогенності виявився найвищим, що підтверджує наявність взаємного обтяження АГ та ЦД-2 і необхідність пошуку нових діагностичних маркерів прогнозування ризику розвитку ЦД-2 у хворих на АГ.

Середні значення коефіцієнта атерогенності у чоловіків і жінок наведені в табл. 5.

Як видно із табл. 5, при поєднаному перебігу АГ та ЦД-2 середній рівень коефіцієнта атерогенності як серед чоловіків, так і серед жінок виявився вищим, ніж у крові хворих лише з АГ. Серед усіх обстежених у чоловіків з поєднаним перебігом АГ та ЦД-2 спостерігався найвищий середній рівень коефіцієнта атерогенності порівняно з показниками в інших групах. Отже, підтверджено необхідність пошуку маркерів для прогнозування розвитку поєданого перебігу АГ та ЦД-2 з урахуванням особливостей для чоловіків і жінок.

Проведено кореляційно-регресійний аналіз між показниками рівня ІФР-1 у крові та коефіцієнтом атерогенності у виділених групах, результати якого наведені в табл. 6.

Як видно із табл. 6, напрям зв'язку в усіх групах прямий, найбільше значення коефіцієнта кореляції r ($p > 0,05$) виявилось у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД-2.

Для оцінки відмінностей поєданого перебігу АГ та ЦД-2 залежно від статі проведено кореляційно-регресійний аналіз між рівнем ІФР-1 у крові та коефіцієнтом атерогенності серед чоловіків і жінок у виділених групах, результати якого наведені в табл. 7.

Як видно із табл. 7, напрям зв'язку у групах різний. У 1-й групі серед хворих з АГ як

Таблиця 4. Розподіл середніх значень коефіцієнта атерогенності (КА)

| Група обстежених | Середнє значення КА |
|-----------------------|---------------------|
| Всі обстежені (n=120) | 2,54±0,95 |
| 1-ша (АГ) (n=60) | 2,36±0,68 |
| 2-га (АГ+ЦД-2) (n=40) | 2,81±1,22 |
| Контрольна (n=20) | 1,47±0,81 |

Таблиця 5. Розподіл середніх значень коефіцієнта атерогенності за статтю у групах

| Група обстежених | Середнє значення КА | |
|-----------------------|---------------------|-----------|
| | чол. | жін. |
| Всі обстежені (n=120) | 2,51±0,96 | 2,59±0,95 |
| 1-ша (АГ) (n=60) | 2,24±0,65 | 2,58±0,67 |
| 2-га (АГ+ЦД-2) (n=40) | 2,90±1,14 | 2,72±1,27 |
| Контрольна (n=20) | 1,59±0,84 | 1,35±0,79 |

Таблиця 6. Результати кореляційно-регресійного аналізу рівня ІФР-1 у крові та коефіцієнта атерогенності у групах

| Показник | Коефіцієнт кореляції, r (p>0,05) |
|-----------------------|----------------------------------|
| Всі обстежені (n=120) | 0,0808 |
| 1-ша (АГ) (n=60) | 0,0265 |
| 2-га (АГ+ЦД-2) (n=40) | 0,1304 |
| Контрольна (n=20) | 0,0019 |

Таблиця 7. Розподіл результатів кореляційно-регресійного аналізу рівня ІФР-1 у крові та коефіцієнта атерогенності за статтю у групах

| Група обстежених | Коефіцієнт кореляції, r (p>0,05) | |
|-----------------------|----------------------------------|---------|
| | чол. | жін. |
| Всі обстежені (n=120) | 0,1141 | 0,0037 |
| 1-ша (АГ) (n=60) | -0,0126 | -0,0959 |
| 2-га (АГ+ЦД-2) (n=40) | 0,1803 | 0,1008 |
| Контрольна (n=20) | 0,0024 | 0,0015 |

чоловіків, так і жінок спостерігається зворотньопропорційна залежність. У групі хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД-2 та серед усіх обстежених зв'язок прямий. Коефіцієнт кореляції r (p>0,05) в усіх групах виявився досить низьким. Найбільше значення коефіцієнта кореляції встановлено в групі чоловіків з поєднаним перебігом АГ та ЦД-2.

Висновки

1. Найвищий середній рівень ІФР-1 у крові спостерігався в групі хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД 2-го типу як серед чоловіків, так і серед жінок.

Література

1. К патогенезу артеріальної гіпертонії при сахарному діабеті 2 типу / В.С. Волков, Е.В. Руденко, С.А. Роккіна, О.Б. Поселюгіна // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 24–28.
2. Резнік Л.А. Інсуліноподібний фактор росту 1 та серцево-судинні захворювання / Л.А. Резнік, С.М. Коваль, М.М.Вовченко. – ДУ«Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». – Харків [Режим доступу]: <http://urgent.com.ua/article/499.html>
3. Ковалева О.Н. Предиабет – діагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии / О.Н. Ковалева // Здоров'я України – 2012.– Тематичний номер. – С. 24–25. [Режим доступу]: http://health-ua.com/pics/pdf/ZLL2012_Cardio_6/24-25.pdf
4. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk / M. Salazar, H. Carbajal, W. Espeche et al. // Diabetes & Vascular Disease Research. – 2011. – Vol. 8. – P. 109–116.
5. Журавлева Л.В. Інсуліноподібний фактор росту і ремоделювання міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією / Л.В. Журавлева, О.Н. Ковалева // Український кардіологічний журнал.– 2006. – № 5. – С. 32–37.
6. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник, рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики / під ред. В.М. Коваленка. – К.: ДУ Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», 2014. – 280 с.
7. Королюк О.Я. Прогностичне значення критеріїв метаболічного синдрому у хворих на ІХС із уперше виявленою гіперглікемією / О.Я.Королюк, О.М.Радченко // Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького / Практикуючий лікар. – 2013. – № 4. – С. 46–50.

8. *Кравчун Н.О.* Особливості антигіпертензивної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом та її вплив на розвиток серцево-судинних ускладнень / Н.О. Кравчун // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – № 4 (16). – С. 44–46.

9. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації Робочої групи Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України з метаболічного синдрому, діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. – К.: Асоціація кардіологів України, 2014. – 40 с.

10. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation / M. Matthias, M.M. Weber, C.J. Auernhammer, P.D.K. Lee // Hormone Research. – 2002. – Vol. 57, № 3–4. – P. 105–112.

11. *Vance M.L.* Growth hormone therapy in adults and children / M.L. Vance, N. Mauras // The New England J. Medicine. – 1999. – Vol. 341. – P. 1206–1216.

12. Use of insulin-like growth factor-binding protein – 2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and IGF-1 for assessing growth hormone status in short children / W.J. Smith, T.J. Nam, L.E. Underwood et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 77. – P. 1294–1299.

13. *Журавльова Л.В.* Фактори ризику та прогнозування розвитку поєднаної патології цукрового діабету 2-го типу у хворих на артеріальну гіпертензію / Л.В. Журавльова, О.В. Пивоваров // Мистецтво лікування. – 2014. – № 9–10. – С. 6–9.

14. Сахарный диабет 2-го типа: скрининг и факторы риска / Н.А. Кравчун, А.В. Казаков, Ю.И. Караченцев и др. – Харьков: Новое слово, 2010. – 256 с.

А.В. Пивоваров

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИНСУЛИНОПОДОБНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА-1 И ПОКАЗАТЕЛЯМИ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

Показано распределение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в крови и величины коэффициента атерогенности у больных с артериальной гипертензией и больными с сочетанным течением артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа в зависимости от пола. Представлен результат корреляционно-регрессионного анализа уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в крови и величины коэффициента атерогенности у больных артериальной гипертензией и у больных с сочетанным заболеванием артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: *инсулиноподобный фактор роста-1, артериальная гипертензия, липидный обмен, коэффициент атерогенности, сахарный диабет 2-го типа.*

А. V. Pyvovarov

INTERRELATION BETWEEN INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AND INDICATORS OF LIPID EXCHANGE IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Shows the distribution by sex of insulin-like growth factor-1 in blood and atherogenic coefficient in patients with arterial hypertension and in patients with comorbidity of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. The results of correlation and regression analysis between the level of insulin-like growth factor-1 in the blood and the coefficient atherogenic in patients with arterial hypertension and patients with the comorbidity of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2.

Key words: *insulin-like growth factor-1, arterial hypertension, lipid metabolism, atherogenic factor, diabetes mellitus type 2.*

Поступила 27.11.15

УДК 616.12-008.331.1:616.12-008.318

И.А. Снегурская, В.В. Божко, Т.Г. Старченко, М.Ю. Пенькова, И.А. Корнейчук
ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И АРИТМИИ: СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Освещены некоторые аспекты структурно-функционального и электрофизиологического кардиального ремоделирования сердца, имеющие важное значение в возникновении нарушений сердечного ритма у больных артериальной гипертензией. Отмечена роль генетических факторов в развитии аритмии. Показано, что нарушения сердечной гемодинамики, возникающие во время приступа аритмии, могут также усугублять патологические процессы ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, аритмии, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование сердца.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний. Наблюдения последних лет свидетельствуют, что прогноз при АГ во многом зависит от выраженности поражения органов-мишеней, ее осложнений, а также от наличия конкретной сопутствующей патологии [1–3].

Одним из грозных осложнений АГ являются различные нарушения ритма сердца [1, 2]. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о высокой частоте различных суправентрикулярных нарушений ритма у больных АГ, которая, по данным разных авторов, составляет от 20 до 50 % [4, 5]. Анализ результатов Фремингемского исследования показал, что АГ является значимым независимым предиктором развития такого серьезного нарушения ритма, как фибрилляции предсердий, увеличивая риск возникновения этой аритмии в 1,5 раза [6]. После 40 лет риск развития фибрилляции предсердий как у мужчин, так и у женщин составляет 25 %. В настоящее время в странах Европы зарегистрировано более 6 млн пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которая возникает преимущественно на фоне АГ, что значительно больше, чем было зарегистрировано в 2006 г. (4,5 млн). Учитывая современную тенденцию к старению населения, можно предположить, что в ближайшие 50 лет распространенность

этого грозного нарушения сердечного ритма может удвоиться [7].

Показано, что структурное и электрофизиологическое ремоделирование сердца и сосудов имеет важное значение в возникновении нарушений сердечного ритма у больных АГ. Установлено, что предиктором прогрессирования пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с сохранной систолической функцией левого желудочка является увеличение показателя отношения размера левого предсердия к конечному диастолическому размеру левого желудочка свыше 0,75 [8]. Риск развития фибрилляции предсердий увеличивается на 28 % при увеличении толщины стенки левого желудочка на 4 мм [9]. Данные исследований свидетельствуют, что увеличение индекса массы миокарда левого желудочка в 3 раза увеличивает риск развития желудочковой экстрасистолии [10].

В настоящее время существует мнение, что одними из патогенетических механизмов развития аритмий у больных АГ являются гипертрофия миокарда левого желудочка, его диастолическая дисфункция, а также увеличение левого предсердия и других полостей сердца. Увеличение постнагрузки со стороны большого круга кровообращения приводит к росту систолического напряжения миокардиальной стенки левого желудочка. Гипертрофический процесс является реакцией, направленной на снижение миокардиального

© И.А. Снегурская, В.В. Божко, Т.Г. Старченко и др., 2015

напряжения, одновременно вызывая нарушение процессов раннего расслабления миокарда желудочков в диастолу, то есть относится к электрофизиологическим нарушениям.

Необходимо отметить, что в процессе запуска гипертрофии кардиомиоцитов участвуют такие факторы, как повышенная пред- и постнагрузка, повышенное напряжение сердечной стенки. Параллельно в этом участвует множество биологически активных субстанций: норадреналин, ангиотензин II, эндотелин, ростовые пептиды: инсулиноподобный фактор роста I, кардиотропин I, фактор роста фибробластов и пр. В дальнейшем происходит активация митогенов и факторов роста, цитокинов, усиливается продукция других нейрогормонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина) [11, 12]. Ангиотензин II повышает проницаемость эндотелия коронарных артерий, облегчая диффузию ростовых факторов к месту их действия, а также воздействует на процессы апоптоза. Он активирует симпатическую нервную систему, в результате чего повышается уровень катехоламинов и альдостерона. Повышенная продукция альдостерона стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в гибели кардиомиоцитов вследствие влияния на электролитный баланс в них [13, 14]. К другим факторам, оказывающим влияние на процесс ремоделирования, относят эндотелин, цитокины (фактор некроза опухолей (ФНО) и интерлейкины), продукцию оксида азота и оксидативный стресс, а также натрийуретические пептиды. Эффекты эндотелина сходны с таковыми катехоламинов и ангиотензина I [11, 12]. Роль цитокинов, белков, секретлируемых клетками в ответ на разнообразные стимулы, может заключаться в усилении апоптоза кардиомиоцитов посредством связывания с ФНО-рецептором-1, цитоплазматическая порция которого связана с доменом, регулирующим процессы клеточной смерти. Они также вызывают прямой цитотоксический эффект, приводящий к гибели клетки. Как апоптоз, так и некроз ведут к дальнейшему нарушению структуры и функции левого желудочка [11, 12, 15]. Апоптоз, возможно, является регуляторным механизмом в адаптивном ответе на перегрузку давлением, при этом начальный апоптоз является пусковым моментом гипертрофии. Параллельно происходит стимуляция фибробластов, в результате чего повышается синтез коллагена, что приводит к фиброзу мио-

карда, увеличению «жесткости» миокарда с возникновением диастолической дисфункции, ухудшающей возможность сердца увеличивать выброс [16–18]. Более того, сам фиброз или жировая инфильтрация могут происходить в синусовом узле, способствуя развитию различных аритмий.

Одновременно с перечисленными неблагоприятными моментами процесса сердечного ремоделирования активируются гены раннего ответа, ответственные за синтез регуляторных белков. Также происходит индукция синтеза сократительных белков и не-контрактильных протеинов, таких как предсердный натрийуретический фактор и β_2 -натрий-калиевая АТФаза, и стимулируются процессы апоптоза кардиомиоцитов. Периферическая вазодилатация и натрийурез, вызываемые предсердным и мозговым натрийуретическими пептидами, противодействуют неблагоприятным эффектам активации симпатической и ренин-ангиотензиновой систем. В дополнение к их раннему благоприятному воздействию на гемодинамику, баланс жидкости и почечную функцию долговременным эффектом натрийуретических пептидов может быть подавление гипертрофии кардиомиоцитов и, следовательно, создание благоприятных условий для «выгодного для организма» ремоделирования ЛЖ [14, 19]. Но зачастую компенсация организма является недостаточной и под воздействием повреждающих факторов снижается мощность кальциевого насоса, ответственного за полноценную диастолу, развивается диастолическая дисфункция ЛЖ, а за ней и систолическая [20, 21].

Рассматривая процессы электрофизиологического ремоделирования сердца в их взаимосвязи с развитием аритмий, необходимо отметить, что в сердце имеется триггерный механизм обратной связи – механо-электрическая обратная связь. Из-за этого любые механические процессы в миокарде сопряжены с электрическими [22, 23]. Механофизические процессы модулируют электрофизиологию кардиомиоцитов путем прямого влияния через механосенситивные ионные каналы, которые активируются механически при растяжении миокарда или опосредованно биохимически через изменение концентрации внутриклеточного кальция [2, 22, 24, 25]. Предполагается, что механосенситивные ионные каналы являются передаточными звеньями между нагрузкой

и синтезом белков при гипертрофии миокарда. Ремоделирование сердца приводит к увеличению входа натрия в клетку, вследствие чего усиливается синтез протеинов [26]. Дальнейшее растяжение камер сердца приводит к постдеполяризации мембран кардиомиоцитов [27]. Постдеполяризация – это процесс деполяризации мембран группы кардиомиоцитов, и эта деполяризация может распространяться по ткани сердца. Электрофизическим механизмом данного процесса являются локальные изменения в ионных токах, которые проходят через клеточную мембрану [27, 28]. Клетки сердца отвечают на процессы механического растяжения деполяризацией мембраны, удлинением потенциала действия и появлением постдеполяризаций, которые и приводят к различным аритмиям [28]. Изменения интрануклеарных свойств кардиомиоцитов, которые возникают в результате прохождения ионов через МИК, способствуют возникновению вторичных событий с помощью ионов Ca^{++} , Na^+ и K^+ [29]. Ряд экспериментальных исследований показывает, что вход ионов Ca^{++} через механосенситивные ионные каналы достаточен, чтобы активировать кальцийзависимые калиевые каналы [29].

В ряде экспериментальных исследований *in vitro* было установлено, что кардиомиоциты больных АГ имели значительно большую чувствительность к механическому растяжению, нежели клетки здоровых морских свинок [30]. Это может быть объяснено гипертрофией миокарда, которая возникает как осложнение АГ. Обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность клеток к растяжению увеличивается пропорционально степени гипертрофии кардиомиоцитов и достигает наибольших значений при гипертрофии желудочков [29, 31].

Нельзя исключить роль генетических факторов в развитии аритмии. Так, показано, что наличие фибрилляции предсердий у ближайших родственников повышает риск развития последней в три раза [32].

Как свидетельствуют исследования, у 30–45 % больных, страдающих пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, и у 20–25 % пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, в возрасте 60–65 лет не удается выявить явной причины ее возникновения. Это нарушение ритма рассматривается как идиопатическая форма фибрилляции предсердий, связанная с влиянием генетических факторов. То есть в определенных слу-

чаях аритмия может быть следствием мутаций в соответствующих генах, например, ионных каналов с последующим нарушением продолжительности и конфигурации потенциала действия кардиомиоцитов. Такие заболевания относят в настоящее время к каналопатиям или электрическим болезням миокарда. Основным проявлением этих заболеваний являются различные аритмии при отсутствии значимых структурных изменений в миокарде [33]. Также возникновению аритмий способствует определенное сочетание полиморфизмов определенных генов, так называемых генов-кандидатов. Выявлен ряд генов-кандидатов, способствующих возникновению суправентрикулярных аритмий: гены калиевых каналов [34], митохондриальной ДНК [35], ангиотензина, бета- и альфа-адренорецепторов [36] и др.

Резюмируя изложенное, можно отметить, что в результате последовательных структурных и электрофизиологических нарушений образуется порочный круг, который способствует патологическому ремоделированию камер сердца и приводит к дальнейшему ухудшению состояния самого сердца как органа-мишени, а также к развитию и прогрессированию аритмий [37].

Проведенные исследования показали, что нарушения ритма, в свою очередь, способны ухудшать ремоделирование сердца у больных АГ. Доказано, что во время пароксизма фибрилляции предсердий увеличивается высвобождение предсердного натрийуретического пептида, что объясняют повышением давления в предсердиях в ответ на локальное растяжение их стенок во время пароксизма [38]. Но уже при «хронической» фибрилляции предсердий высвобождение натрийуретических пептидов уменьшается или полностью отсутствует (так называемый феномен «эндокринологического молчания»). Данный процесс обусловлен, как полагают, необратимыми структурными изменениями в предсердиях и, в частности, апоптозом кардиомиоцитов предсердий. Поэтому дилатация левого предсердия может быть как следствием, так и причиной фибрилляции предсердий как одной из аритмий [39].

Таким образом, у больных АГ, у некоторых, возможно, и на фоне генетической предрасположенности, структурно-морфологические изменения левого желудочка, сопровождающиеся его диастолической и систолической дисфункцией и, как следствие, повыше-

нием давления в левом предсердии с последующей дилатацией других полостей сердца, вероятно, и являются факторами, предрасполагающими к развитию различных аритмий. В то же время повышение давления в полостях сердца приводит к нарушениям электрических процессов в миокарде отдельных камер сердца, испытывающих наиболее высокую нагрузку давлением и объемом, что может

являться и первопричиной нарушения электрофизиологии миокарда данной камеры и инициировать процесс возникновения нарушений ритма. Вместе с тем, нарушения внутрисердечной гемодинамики, возникающие во время самой аритмии, например пароксизма фибрилляции предсердий, могут усугублять уже имеющиеся патологические процессы ремоделирования камер сердца у больных АГ.

Литература

1. *Сиренко Ю.Н.* Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии // Ю.Н. Сиренко. – Донецк: Изд. Заславский А.Ю., 2011. – 352 с.
2. *Березин А.Е.* Биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей: В 3 ч. / А.Е. Березин. – К.: Морион, 2014.
3. *Oganov R.G.* Strategies for the prevention of cardiovascular diseases in the Russian Federation / R.G. Oganov, G.J. Maslennikova // *Clinical Medicine*. – 2012. – Vol. 3. – P. 4–9.
4. *Smakotina S.A.* On the timing of medication use in patients with hypertension / S.A. Smakotina, O.L. Barbarash // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2008. – Vol. 7 (8). – P. 344–345.
5. *Abbott R.D.* Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study / R.D. Abbott, D.D. Savage, P.M. McNamara // *Am. Heart J.* – 1983. – Vol. 106. – P. 389–396.
6. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation – executive summary / V. Fuster, L.E. Rydn, D.S. Cannom et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 700–752.
7. Personalized management of atrial fibrillation: EHRA consensus statement / P. Kirchhof, G. Breithardt, E. Aliot et al. // *Europace*. – 2013. – Vol. 15. – P. 1540–1556. – doi:10.1093/europace/eut232
8. Blood pressure levels, left ventricular mass and function are correlated with left atrial volume in mild to moderate hypertensive patients / A. Milan, M.A. Caserta, A. Dematteis et al. // *Hum. Hypertens*. – 2009. – Vol. 23 (11). – P. 743–750.
9. *Brugada R.* Genetics of cardiovascular disease with emphasis on atrial fibrillation / R. Brugada, J. Brugada, R. Roberts // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 3. – P. 7–13.
10. *Джанашия П.Х.* Экстрасистолия: клиническое значение, диагностика и лечение / П.Х. Джанашия, С.В. Шлык, Н.М. Шевченко // *Лечащий врач*. – 2007. – № 3. – С. 8–11.
11. *Глезер М.Г.* Современная концепция патогенеза постинфарктного ремоделирования сердца. Подходы к медикаментозной терапии / М.Г. Глезер, Е.И. Асташкин // *Клиническая геронтология*. – 2000. – Т. 6, № 1–2. – С. 33–43.
12. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe et al. // *J. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 569–582.
13. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the Remodelage ventriculaire [REVE] study group) / C. Savoye, O. Equine, O. Tricot et al. // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1144–1149.
14. *Yousef Z.R.* Postinfarction left ventricular remodelling: where are the theories and trials leading us? / Z.R. Yousef, S.R. Redwood, M.S. Marber // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2000. – Vol. 14. – P. 243–252.
15. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography / H.F.J. Mannaerts, J. A. Van der Heide, O. Kamp et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 680–687.
16. *Ferrari R.* Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure / R. Ferrari, L. Agnoletti, L. Comini // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 138–141.
17. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans / J. Kajstura, A. Leri, N. Finato et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 95. – P. 8801–8805.
18. *Нечесова Т.А.* Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // *Медицинские новости*. – 2008. – № 11. – С. 7–13.

19. *Struthers A.D.* Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? / A.D. Struthers // *Brit. Med. J.* – 1994. – Vol. 308. – P. 1615–1619.
20. *Goette A.* Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms / A. Goette, C. Honeycutt, J. Langberg // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94 (11). – P. 2968–2974.
21. Insights into myocardial microstructure during infarct healing and remodeling pathologists need not apply / C.M. Kramer, W.J. Rogers, T.M. Theobald et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 94. – P. 660–666.
22. *Bett G.C.L.* Cardiac mechanosensitivity and stretch-activated ion channels / G.C.L. Bett, F. Sachs // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 1997. – Vol. 7. – P. 4–8.
23. Arrhythmias in patients with mechanical ventricular dysfunction and myocardial stretch: role of mechano-electric feedback / B. Sarubbi, V. Ducceschi, L. Santangelo, A. Iacono // *Can. J. Cardiol.* 1998. – Vol. 14 (2). – P. 245–252.
24. *Hu H.* Mechanically activated ion channels in the heart / H. Hu, F. Sachs // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 1511–1523.
25. *Sackin H.* Mechanosensitive channels / Sackin H. // *Annu. Rev. Physiol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 333–353.
26. Zeng T. Stretch-activated whole cell currents in cardiac myocytes / T. Zeng, G.C.L. Bett, F. Sachs // *Am. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. H548–H557.
27. Причинно-следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / О.Н. Миллер, Т.А. Бахметьева, И.А. Гусева и др. // *Вестник аритмологии.* – 2006. – № 44. – С. 44–48
28. *Hennersdorf M.G.* Arterial hypertension and cardiac arrhythmias / M.G. Hennersdorf, B.E. Strauer // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19 (2). – P. 167–177.
29. Ca²⁺ influx through stretch-activated cation channels activated maxi K⁺ channels in porcine endocardial endothelium / J. Hoyer, A. Distler, W. Haase et al. // *PNAS.* – 1994. – Vol. 91. – P. 2367–2371.
30. Mechanoelectric feedback in right atrium after ventricular infarction in rats / A. Kamkin, I. Kiseleva, K.D. Wagner et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2000. – Vol. 3. – P. 465–477.
31. Stretch-activated and background non-selective cation channels in rat atrial myocytes / Y.H. Zhang, J.B. Youm, H.K. Sung et al. // *J. Physiol. (London).* – 2000. – Vol. 253. – P. 607–619.
32. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / A.M. Khan, S.A. Lubitz, L.M. Sullivan et al. // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127 (1). – P. 33–38.
33. *Sparks E.* Heritable cardiovascular disease in women / E. Sparks, L. Fraizier // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* – 2002. – Vol. 31. – P. 217–228.
34. C825T polymorphism of the protein beta-3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the genotype with a reduced risk for atrial fibrillation / J. Schreieck, S. Dostal, von N. Beckerath et al. // *Heart.* – 2004. – Vol. 90. – P. 1310–1314.
35. Atrial fibrillation is associated with accumulation of aging-related common type mitochondrial DNA deletion mutation in human atrial tissue / L.P. Lai, C.C. Tsai, M.J. Su et al. // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 539–544.
36. Renin-angiotensin gene polymorphism and atrial fibrillation / C. Tsai, L. Lai, F. Chang et al. // *Clin. Sci.* – 2004. – Vol. 106. – P. 653–659.
37. *Целуйко В.И.* Роль интерстициального фиброза как предиктора возникновения фибрилляции предсердий / В.И. Целуйко, С.Ю. Дмитриев // *Медицина неотложных состояний.* – 2007. – № 3 (10). – P. 124–126.
38. *Преображенский Д.В.* Медикаментозное лечение мерцания предсердий / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко. – Москва, 2003. – С. 38–52.
39. *Lopez-Candales A.* Is the presence of interatrial septal hypertrophy a marker for atrial fibrillation in the elderly? / A. Lopez-Candales // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* – 2002. – Vol. 11 (6). – P. 399–403.

І.О. Снігурська, В.В. Божко, Т.Г. Старченко, М.Ю. Пенькова, І.А. Корнійчук
**АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ І АРИТМІЇ: СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ТА ЕЛЕКТРО-
ФІЗІОЛОГІЧНЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ**

Висвітлено деякі аспекти структурно-функціонального та електрофізіологічного кардіального ремоделювання серця, що мають важливе значення у виникненні порушень серцевого ритму

у хворих на артеріальну гіпертензію. Відзначена роль генетичних факторів у розвитку аритмії. Показано, що порушення серцевої гемодинаміки, що виникають під час нападу аритмії, можуть також посилювати патологічні процеси ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, аритмії, структурно-функціональне, електрофізіологічне ремоделювання серця.

I.A. Snigurskaya, V.V. Bozhko, T.G. Starchenko, M.Yu. Penkova, I.A. Korniychuk

ARTERIAL HYPERTENSION AND ARRHYTHMIA: STRUCTURAL-FUNCTIONAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL CARDIAC REMODELING

The article presents some aspects of structural-functional and electrophysiological cardiac remodeling of the heart, leading to the occurrence of cardiac arrhythmias in patients with arterial hypertension. Awarded the role of genetic factors in the development of arrhythmias. However, cardiac haemodynamics that occur during an attack of arrhythmia may increase the pathological processes of cardiac remodeling in patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, arrhythmia, hypertrophy of left stomach, remodeling of the heart.

Поступила 11.11.15

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК [616.921.5-022.6:616.24-002]-036-091.8.-053.-18-079.4

*Г.И. Градиль, Г.И. Губина-Вакулик, Е.И. Могиленец, Н.В. Анциферова,
Л.М. Амелина*, И.С. Юрченко**

Харьковский национальный медицинский университет

**КУЗ «Областная клиническая инфекционная больница», г. Харьков*

ГРИПП А (H1N1)pdm, ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ИЛИ ПНЕВМОНИЯ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДВУХ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ

Представлены клинико-лабораторные данные двух летальных случаев. В одном случае у больного на фоне гриппа А (H1N1) pdm09 развился острый респираторный дистресс-синдром, в другом – внегоспитальная пневмония, обусловленная *Klebsiella pneumoniae*. Описаны клинические проявления заболеваний, а также патоморфологические изменения, преимущественно в легких. В сравнительном аспекте дана характеристика морфологическим изменениям в ткани легкого при внегоспитальной пневмонии, обусловленной *Klebsiella pneumoniae* и острым респираторным дистресс-синдромом при гриппе. Проведен клинико-патоморфологический анализ летальных исходов, анализ критериев синдрома системного воспалительного ответа и показателей, характеризующих лейкоцитарный индекс интоксикации во время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии. У обоих пациентов значительно повышен лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс резистентности организма в большей мере снижен при гриппе, а реактивный ответ нейтрофилов – при пневмонии, обусловленной *Klebsiella pneumoniae*. Отмечены прогностические неблагоприятные клинико-лабораторные факторы.

Ключевые слова: *грипп А(H1N1) pdm09, острое повреждение легкого, острый респираторный дистресс-синдром, внегоспитальная пневмония, обусловленная Klebsiella pneumoniae, лейкоцитарный индекс интоксикации, синдром системного воспалительного ответа.*

В настоящее время непредсказуемость эволюции вирусов гриппа А вызывает тревогу [1]. После распространения гриппа А(H1N1) по всему миру в июне 2009 г. ВОЗ впервые за последний 41 год объявила пандемию гриппа [2]. ГУ «УЦКМЗ МОЗ» информирует, что в эпидемическом сезоне 2015–2016 годов в Украине возможна циркуляция вируса, подобного А/California/7/2009 (H1N1) pdm09; вируса, подобного А Швейцария /9715293/2013(H3N2); вируса, подобного В/Phuket/3073/2013. При диагностике и лечении гриппа будут учитываться рекомендации клинического руководства, основанного на доказательствах [3]. Пересортировка генетического материала вируса гриппа А (H1N1) pdm09 привела к появлению негативных из-

менений в патогенезе, патоморфозе как этой классической инфекции, так и ее до недавнего времени наиболее частого осложнения – пневмонии.

На сегодня анализ летальных случаев при гриппе А(H1N1)pdm09 представлен достаточно широко [2, 4–8]. Вместе с тем, многие авторы указывают на необходимость лучшего понимания роли вторичных бактериальных пневмоний, осложняющих грипп, что, возможно, будет иметь решающее значение для лечения тяжелобольных пациентов [2, 4]. Именно эта мысль и явилась ключевым аргументом для выбора темы нашего клинико-морфологического анализа. Так James R. Gill et al. [2] отмечают, что среди 34 умерших во время последней пандемии гриппа бак-

© Г.И. Градиль, Г.И. Губина-Вакулик, Е.И. Могиленец и др., 2015

териальная пневмония была установлена в 55 % случаев. Частота выявления бактериальных пневмоний в тот же период, по данным [8], составила 20 %. Н. Skalova et al. [6] во всех анализируемых случаях аутопсии описывают вирусную пневмонию и трактуют ее как атипичную. Некоторые авторы сообщают, что трахеит, бронхит, диффузное альвеолярное повреждение, внутриаальвеолярные кровотечения и воспалительные инфильтраты в разной степени при гриппе А (H1N1) были выявлены в большинстве случаев [2, 4, 5]. Рыхлый фиброз, преимущественно в межальвеолярных перегородках, гиперплазия альвеолоцитов II типа определяются в фазе организации [9]. Гиалиновые мембраны являются гистологически ключевым признаком диффузного альвеолярного повреждения [9–12]. Установлено, что стремительное ухудшение общего состояния при гриппе А (H1N1) pdm09 на 4-й–5-й день болезни у значительной части пациентов было связано с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [13, 14]. Практически все пациенты с ОРДС нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких, сложной также является дифференциальная диагностика ОРДС и внегоспитальной пневмонии и особое внимание уделяется респираторным вирусам, в том числе коронавирусам как причинному фактору этого синдрома [15]. Пациенты с синдромом острого легочного повреждения (СОЛП) и/или (ОРДС) представляют одну из самых тяжелых категорий больных, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии [16]. Патогенез этих осложнений изучен не полностью. Существует точка зрения, что именно нейтрофилы индуцируют гибель клеток эндотелия альвеолярно-капиллярной мембраны, а накопление нейтрофилов, хотя и имеет решающее значение для иммунной защиты, может привести к острому повреждению легких [17]. Лечение ОРДС сегодня является крайне сложной проблемой [18–20]. Критерии ОРДС были обозначены на Американско-Европейской согласительной конференции [21], затем, в 2012 г., было принято новое определение ОРДС, известное как Берлинские критерии [22]. В зависимости от степени гипоксемии обозначены три категории тяжести ОРДС: легкая, средняя и тяжелая. Они были связаны с увеличением смертности на 27, 32 и 45 % соответственно. Берлинское определение улучшает надежность прогно-

зирования исхода заболевания, а применение критериев определения спектра тяжести должно способствовать более последовательной стратегии лечения ОРДС. Тем не менее сохраняются значительные трудности диагностики, в том числе дифференциальной диагностики ОРДС при гриппе как на догоспитальном этапе, так и в стационаре. Патогенетические механизмы острого повреждения легкого при вирусных инфекциях, прежде всего при гриппе, требуют дальнейшего изучения. Тотальное поражение легких при развитии ОРДС в связи с гриппозной инфекцией требует проведения дифференциальной диагностики случаев с тотальным поражением легких по типу крупозного воспаления при бактериальной инфекции, а также при тяжелом течении очаговой пневмонии при двусторонней локализации. Дифференциация между тяжелой двусторонней пневмонией и ОПЛ/ОРДС также может быть сложной задачей [23]. Национальные системы сбора медицинской информации обычно не учитывают данные анализа отдельных клинических наблюдений.

Цель данной работы – провести сравнительный клинико-патолого-анатомический анализ двух клинических случаев с тотально-субтотальным поражением легких и летальным исходом.

Материал и методы. Первый пациент Ф., 38 лет, без основополагающих факторов риска, был госпитализирован в областную клиническую инфекционную больницу 01.10.09. Вторая пациентка М., 47 лет, госпитализирована в областную клиническую инфекционную больницу 04.03.15, в анамнезе жизни злоупотребление алкоголем. При бактериологическом исследовании крови этой пациентки выделена и *Kl. pneumoniae*, а также посмертно в мазке из ткани легкого. Изучали клинико-лабораторные данные, результаты рентгенологического исследования. Было проведено гистологическое исследование срезов тканей дыхательных путей и легкого, фиксированных формалином и заключенных в парафин, при их окраске гематоксилин-эозином. Исследовали мазки из носоглотки и секционного материала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при подозрении на грипп А (H1N1). Проводили бактериологическое исследование крови, мокроты, а также анализ критериев системного воспалительного ответа (ССВО) и показателей, характеризующих лейкоцитарный

индекс интоксикации (ЛИИ) во время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии.

Дизайн исследования. Клинический осмотр первого пациента был проведен в отделении интенсивной терапии. Также изучили истории болезни, протоколы вскрытий, результаты вирусологического и микробиологического исследований, препараты для микроскопии двух умерших пациентов. Классификация заболеваний, диагностика, антибактериальная терапия проводились в соответствии с требованиями протокола оказания клинической помощи (приказ МЗ Украины № 128). При анализе клиники, диагностики и лечения первого пациента учитывали данные национального клинического руководства, основанные на доказательствах [3]. После летального исхода были проведены аутопсии в патоморфологическом отделении областной клинической инфекционной больницы с дополнительным консультированием микропрепаратов в ЦНИЛ ХНМУ (микроскоп AxioStar plus. Производитель: Zeiss, страна: Германия). Вирусологические исследования проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Диагноз первого пациента подтвержден методом ПЦР (в том числе в референс-лаборатории в Лондоне).

Результаты. Первый случай. Пациент Ф. был госпитализирован на 3-й день болезни в состоянии средней тяжести. Диагноз при поступлении – острая респираторная вирусная инфекция, фаринго-трахеобронхит, негоспитальная пневмония 2-й клинической группы. ДН 0. Жалобы при поступлении на повышение температуры тела до 38,8 °С, сухой кашель с болью в грудной клетке, озноб, ломоту во всем теле, дискомфорт, общую слабость. Заболевание началось с повышения температуры тела до 39 °С, сухого кашля, насморка, общей слабости. Сразу обратился к участковому врачу, назначенное лечение оказалось неэффективным. Вызвана машина скорой помощи. Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционным больным отрицает, за пределы города не выезжал, заболевание связывает с переохлаждением. Анамнез жизни: не часто болел ОРВИ, сахарный диабет, туберкулез, венерические заболевания отрицает, аллергологический анамнез не отягощен. Объективно: нормостеник, умеренного питания, средняя тяжесть состояния обусловлена инток-

сикацией, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Слизистая зева гиперемирована, налетов нет. При аускультации дыхание в легких ослабленное в задненижних отделах справа. Число дыхательных движений (ЧДД) 18 в 1 мин, тоны сердца ритмичны, приглушены, пульс 86 ударов в 1 мин, ритмичен, артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Обращает на себя внимание результат флюорографии органов грудной клетки на 3-й день болезни; при госпитализации: легкие и сердце без патологических изменений. Пневмония была заподозрена клинически, на основании данных перкуссии и аускультации легких. В ночь с 3-го на 4-й день болезни возникло резкое ухудшение общего состояния, пациент жаловался на частый сухой кашель и выраженную одышку в покое. Переведен в отделение интенсивной терапии в связи с нарастанием дыхательной недостаточности. При осмотре на 6-й день болезни состояние тяжелое, t тела – 38,5 °С, ЧДД – 34 в 1 мин, пульс – 140 ударов в 1 в мин. Предъявлял жалобы на одышку, сухой надсадный кашель. Жалоба пациента при осмотре: «...я не могу откашляться». При аускультации в легких дыхание жесткое на всем протяжении, очень скудная крепитация справа в нижних отделах грудной клетки. Обращают на себя внимание маловыраженные данные физического обследования легких при тяжелом состоянии пациента, что весьма характерно для ОРДС. Состояние пациента прогрессирующе (в течение нескольких часов) ухудшалось, ЧДД – 48 в 1 мин, пульс – 140 ударов в 1 мин, SpO_2 – 88 %, АД – 140/70 мм рт. ст., t тела – 36,4 °С, переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). На фоне ИВЛ SpO_2 – 83 %, ЧСС – 150 ударов в 1 мин, АД – 80/40 мм рт. ст., t тела – 36,4 °С. Рентгенограмма органов грудной клетки на 6-й день болезни – на фоне легочных полей с обеих сторон негомогенные участки снижения прозрачности легочной ткани, корни не дифференцируются. Заключение – пневмония двусторонняя тотальная. Клинический анализ крови на 4-й и 5-й дни болезни: общее количество лейкоцитов – $4,2 \times 10^9 / л$ ($5,0 \times 10^9 / л$), эозинофилы – изредка (1 %), палочкоядерные нейтрофилы – 7 % (24 %), сегментоядерные нейтрофилы – 75 % (47 %), лимфоциты – 16 % (34 %), моноциты – 2 % (4 %), СОЭ – 4 мм/ч (11 мм/ч). Особое внимание нами обращено на лейкопению и лимфопению на

4-й день болезни, в этот день рентгенологически еще не были выявлены изменения в легких. Антибиотикотерапия: цефтриаксон – 1 г 2 раза в сутки в/м, в отделении интенсивной терапии – цефтазидим 2 г 3 раза в сутки в/в, тебрис 400 мг 1 раз в/в. Тамифлю – 75 мг 2 раза в сутки. Летальный исход наступил на 6-й день от начала заболевания.

Заключительный клинический диагноз стационара. Грипп А (H1N1) pdm, ринофаринго-трахеобронхит, тяжелое течение. Внегоспитальная вирусно-бактериальная пневмония, двусторонняя, тотальная, IV клиническая группа, ДН III, отек легких, отек и набухание головного мозга с дислокацией ствола и ущемлением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

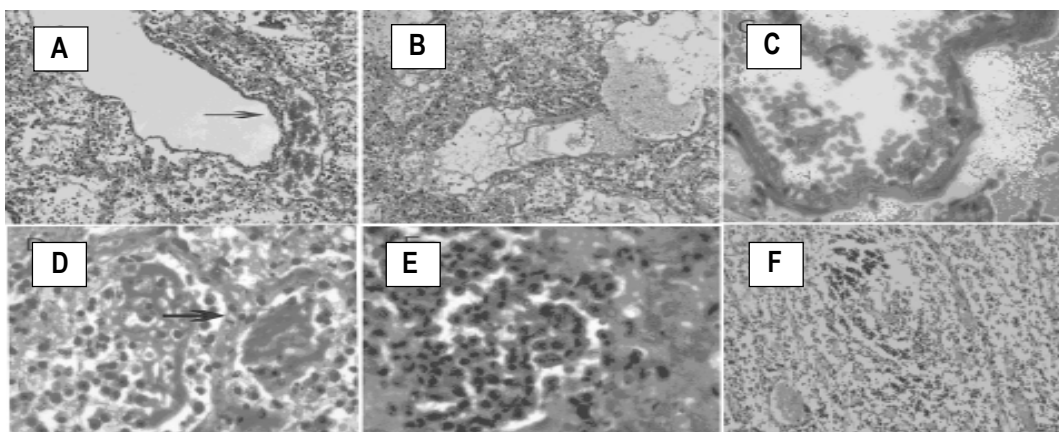
Данные аутопсии по органам дыхания. Макроскопически слизистая трахеи и главных бронхов красновато-синюшная, покрыта мутноватой пенистой мокротой. Легкие на ощупь справа на всем протяжении, слева большей частью в области нижней и средней доли маловоздушны, очагово уплотнены, тестоваты. На разрезе ткань на всем протяжении буровато-вишневого цвета с пестрыми, частью сливающимися между собой тускловатыми участками зернистого вида, несколько выбухающими над поверхностью разреза. Стенки сосудов и бронхов эластич-

ные, в просвете мелких бронхов также мутноватые пенистые массы. При сдавлении с поверхности разреза стекает значительно увеличенное количество кровянистой пенистой жидкости. В просвете легочной артерии жидкая кровь.

Микроскопически альвеолы и бронхиолы расширены, многие выстланы уплотненным слоем фибрина («гиалиновые мембраны»), рисунок, А. Альвеолоциты часто десквамированы. Просветы альвеол – большей частью заполнены отечной жидкостью с примесью волокон фибрина и десквамированных альвеолоцитов (рисунок, В). Капилляры межальвеолярных перегородок гиперемированы, причем эритроциты местами размещены в виде монетных столбиков («сладж»-синдром). В более крупных сосудах хорошо видно десквамацию эндотелия (рисунок, С).

Диагноз патологоанатомический заключительный. Основной диагноз: J10. Грипп А (H1N1) (pdm – на основании ПЦР-исследования), тяжелое течение: двустороннее острое повреждение легких по типу острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, острый геморрагический трахеобронхит.

Осложнения: очаги геморрагического инфарктирования селезенки, мелкоочаговые



Микроскопия препаратов. А, В, С – первый пациент, D, E, F – второй пациент.

- А – серозно-геморрагический и серозно-фибринозный экссудат в альвеолах и бронхиолярных ходах с формированием «гиалиновых» мембран. Полнокровие, $\times 100$;
 В – парез капилляров, участки ателектаза чередуются с участками эмфиземы, в просвете крупных групп альвеол серозный экссудат с примесью неизмененных эритроцитов, единичных альвеолоцитов и местами фибринозный экссудат, $\times 100$; С – мелкая артерия с десквамацией эндотелиоцитов и фиксацией эритроцитов на обнажившейся поверхности, $\times 100$;
 D – две альвеолы со смешанным экссудатом фибринозным и геморрагическим с примесью десквамированных эндотелиоцитов. Альвеолярная структура сохранена, $\times 400$;
 E – участок распада легочной ткани с наличием нейтрофилов в экссудате, $\times 400$;
 F – региональный лимфоузел в состоянии «опустошения», $\times 100$.

Окраска гематоксилин-эозином.

периваскулярные кровоизлияния в веществе головного мозга, отек-набухание вещества головного мозга, очаговая жировая дистрофия печени, «шоковая» почка.

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия. Интубация трахеи. ИВЛ проводилась в течение 35 минут. Причина смерти: острая дыхательная недостаточность.

Второй случай. Пациентка М., 47 лет, доставлена машиной скорой помощи в областную клиническую инфекционную больницу 04.03.15, умерла в этот же день, провела в стационаре 2 часа 15 минут. В приемном отделении сознание на уровне сопора. Температура тела 36 °С, АД 75/55 мм рт. ст. Анамнез болезни: заболела 5 дней назад (28.02.15), когда появились общая слабость, недомогание, насморк, покашливание, тошнота, повторная рвота, головная боль, повышение температуры тела до 37,5 °С, лечилась самостоятельно. В последующем общее состояние продолжало ухудшаться, пациентка перестала отвечать на вопросы. Вызвана повторно машина скорой помощи. Произведена госпитализация. Эпидемиологический анамнез: якобы сожитель перенес ОРВИ. При исследовании объективного статуса кожные покровы бледны, цианотичны. Видимые слизистые обычной окраски. Перкуторно определялось укорочение звука по лопаточной и задней аксиллярной линиям в нижних отделах справа, там же выслушивалась крепитация. ЧДД – 38 в 1 мин, SpO₂ не определяется, тоны сердца резко приглушены, число сердечных сокращений (ЧСС) – 140 ударов в 1 мин. Немедленно переведена в отделение интенсивной терапии. При осмотре в палате интенсивной терапии общее состояние крайней степени тяжести. Сознание на уровне сопора, по шкале Глазго – 9 баллов, локализация болевых раздражителей сохранена. При осмотре: цианоз губ, нарушение микроциркуляции на коже бедер по типу ячеистого цианоза. ЧДД – 38 в 1 мин, одышка смешанного характера, без участия вспомогательной мускулатуры, t тела – 36,1 °С, SpO₂ не определяется, ЧСС – 140 ударов в 1 мин. При пальпации живота печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги. В динамике: ЧДД – 38 в 1 мин, ЧСС – 136 ударов в 1 мин, АД 0/0 мм рт. ст., температура тела – 36,1 °С. В легких перкуторно притупление звука справа в задненижних отделах, стетоакустически ослабленное дыхание, в средних и нижних отделах выслушивается

крепитация. Слева выслушивается жесткое дыхание, в нижних отделах – крепитация. Диагноз в отделении интенсивной терапии: негоспитальная двусторонняя пневмония, IV клиническая группа, период разгара, ДН III ст., инфекционно-токсический шок III ст. Синдром полиорганной недостаточности (острая сердечно-сосудистая недостаточность III ст., острая дыхательная недостаточность III ст., отек-набухание головного мозга, острая почечная недостаточность). Сопутствующий диагноз: злоупотребление алкоголем анамнестически. Токсический гепатит? Данные лабораторных исследований: клинический анализ крови 03.04.15: Нв – 146 г/л, общее количество лейкоцитов – 1000 (!) в 1 мкл, палочкоядерные нейтрофилы – 1 %, сегментоядерные нейтрофилы – 32 %, лимфоциты – 62 %, плазматические клетки – 1 %, СОЭ – 19 мм/ч. Креатинин сыворотки крови – 117 мкмоль/л, АлАТ сыворотки крови – 1,62 (ммоль·ч)/л, амилаза сыворотки крови – 10,4 мг/(с·л), сахар крови – 5,7 ммоль/л. Бактериологическое исследование крови: выделена К1. Рнеитоніае.

Лечение. В отделении интенсивной терапии пациентка сразу же была переведена на искусственную вентиляцию легких. Проводилась этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия в соответствии с рекомендациями протокола оказания клинической помощи. Антибиотикотерапия: цефтриаксон 2 г 2 раза в сутки в/в, лефлацин 500 мг 1 раз в сутки в/в. 4.03.2015 в 20 ч наступила остановка сердца.

Заключительный клинический диагноз. Негоспитальная двусторонняя пневмония, IV клиническая группа, период разгара, синдром полиорганной недостаточности (острая сердечно-сосудистая недостаточность III ст., острая дыхательная недостаточность III ст., отек-набухание головного мозга, острая почечная недостаточность). Сопутствующий диагноз: злоупотребление алкоголем анамнестически. Токсический гепатит?

Данные аутопсии по органам дыхания. Макроскопически слизистая воздухоносных путей сероватая, покрыта мутной кровянистой мокротой. На оцупь правое легкое на всем протяжении и левое на большем протяжении, за исключением небольшого участка верхней доли печеночной плотности, маловоздушны. Плевра правого легкого в обрывках спаек, левого буро-вишневого цвета с синюшным

оттенком и разрозненными тускловатыми участками. На разрезе ткань легких вишнево-красного цвета с несколько более светлыми тускловатыми участками неправильной формы, местами сливающимися между собой. Стенки бронхов слегка уплотнены. При сдавлении с поверхности разреза стекает увеличенное количество слегка мутноватой кровянистой пенистой жидкости. В просвете легочной артерии жидкая кровь.

Микроскопически в легочной ткани альвеолярная структура сохранена (рисунок, D). Полости альвеол заполнены экссудатом с наличием эритроцитов, макрофагов, нейтрофилов, десквамированных альвеолоцитов; обращает внимание обилие фибрина в виде тонких нитей, образующих сеть. Отмечается полнокровие венозных сосудов и капилляров. В ткани селезенки обнаружено полное опустошение белой пульпы. По-смертно в мазке из ткани легкого обнаружена *Kl. pneumoniae*.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: J13. Пневмония двусторонняя (справа тотальная, слева субтотальная), вызванная *Kl. pneumoniae*, стадия красного опеченения с признаками начала стадии серого опеченения, левосторонний очаговый фибринозный плеврит.

Реанимационные мероприятия: ИВЛ. Осложнения: инфекционно-токсический шок (шоковая почка, отек-набухание головного мозга). Сопутствующее заболевание: алкоголизм. Причина смерти: острая дыхательная недостаточность.

Микроскопия ткани легкого. Гистологические результаты показаны на рисунке.

Результаты сравнительного анализа критериев синдрома системного воспалительного ответа и лейкоцитарного индекса интоксикации во время пребывания пациентов в па-

лате интенсивной терапии приведены в таблице.

У обоих пациентов значительно повышен ЛИИ, индекс резистентности организма в большей мере снижен при гриппе, а реактивный ответ нейтрофилов – при пневмонии, обусловленной *Kl. pneumoniae*. В обоих случаях снижена реактивность организма, возможно развитие полиорганной недостаточности.

Обсуждение. Таким образом, проанализированы клинические данные и результаты патологоанатомического изучения легких двух летальных случаев с картиной острого тотально-субтотального поражения легких и смертью на 5-е–6-е сутки после начала заболевания. Окончательный диагноз позволила поставить аутопсия. У первого пациента микроскопических признаков вирусной (гриппозной) пневмонии не обнаружено, тогда как в наличии оказались гистологические признаки острого респираторного дистресс-синдрома легких (полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, гибель эндотелиоцитов и альвеолоцитов, многочисленные «гиалиновые» мембраны на поверхности альвеол и альвеолярных ходов.

Причины возникновения ОРДС при гриппе не до конца ясны, а согласно одной из гипотез, главное звено в его механизме – это вирусное поражение альвеолокапиллярной мембраны, что было подтверждено авторами обнаружением вирусного антигена как в эндотелии, так и в альвеолоцитах [23]. При анализе микропрепаратов первого пациента мы увидели результат вирусного повреждения эндотелия и альвеолоцитов – их гибель, десквамацию, вследствие чего и произошло проникновение молекул фибриногена из сыворотки крови в полость альвеол, где из фибрина сформировались «гиалиновые» мембраны.

Сравнительный анализ критериев синдрома системного воспалительного ответа и лейкоцитарного индекса интоксикации во время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии

| Параметр | Пациент 1 (ОРДС) | Пациент 2 (пневмония) | Норма |
|---------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------|
| Температура тела, °С | 38,5 | 36,1 | 35,5–37,4 |
| ЧСС в 1 мин | 140 | 140 | 60–80 |
| ЧДД в 1 мин | 34 | 38 | 16–20 |
| Лейкоциты, тыс /мкл | 4200 | 1000 | 4000–9000 |
| Палочкоядерные лейкоциты % | 7 | 1 | 1–6 |
| ЛИИ | 4,6 | 5 | (1,0–1,6)±0,5 |
| Индекс резистентности организма | 23 | 41 | 50–100 |
| Реактивный ответ нейтрофилов | 9,2 | 0,5 | 8,1±0,34 |

У второго пациента развилось паренхиматозное воспаление легких по типу крупозного, так как в альвеолах обнаружен экссудат, содержащий волокна фибрина. Параллельно отмечены признаки плеврита. Особенность этого случая – в массивности поражения, т.к. воспаление развилось не в одной доле одного легкого, а во всех долях обоих легких, что затрудняет диагностику. Известно, что особенностью поврежденных легких при гриппе A(H1N1)pdm являлось несоответствие между клиническими, рентгенологическими данными и насыщением крови кислородом (сатурации), лейкопения при развитии тяжелой пневмонии, малая эффективность искусственной вентиляции легких. При госпитализации пациентов отмечались одышка, цианоз, тахикардия, как правило, отсутствовал эффект от кислородотерапии, при аускультации легких выявляли необильные, чаще сухие хрипы, на позднем этапе стетоакустически в задненижних отделах – «молчащее легкое». Рентгенографически определялись двусторонние инфильтраты в легких. Симптом «снежной бури» – классический симптом ОРДС – наблюдался не всегда. В клиническом анализе крови чаще отмечалась лимфопения, токсическая зернистость нейтрофилов, умеренное нарастание концентрации билирубина и трансаминаз. Отсутствовал эффект от проводимой антибактериальной терапии, что, на наш взгляд, во многих случаях позволяет усомниться в значимой роли бактериального компонента в развитии острого воспалительного процесса в легком при гриппе. В работе James R. Gill et al. [2, с. 5] сказано: «Причины, определяющие развитие инфекции преимущественно верхней части респираторного тракта в смертельное легочное заболевание, являются плохо понятными, но, возможно, включают в себя большое число различных факторов, таких как возраст, иммунитет и фоновое состояние здоровья, предсуществующий иммунитет к вирусным антигенам (в основном к гемагглютиниру) и глоточную бактериальную флору». Авторы этой работы также считают, что тяжелое заболевание связано с развитием гриппозной вирусной пневмонии с наличием вторичной бактериальной пневмонии или без нее [2]. Механизмы развития ОРДС в этой работе не обсуждаются.

Следующая проблема – трудность выявления больных, склонных к развитию ОРДС,

что является одним из самых важных препятствий на пути профилактических мероприятий [25]. В связи с этим представляется актуальным поиск ранних прогностических факторов ОРДС. При анализе клинического материала и изучении результатов микроскопии тканей, полученных при аутопсии, нам не удавалось четко объяснить появление выраженной лейкопении в клиническом анализе крови, которая у некоторых пациентов развивалась до выявления пневмонической инфильтрации в легких рентгенологически. Складывается впечатление, что именно раннее появление резко выраженной лейкопении может быть предиктором летального исхода при обсуждаемой патологии. В отдельных случаях при микроскопии ткани легкого других пациентов, умерших от гриппа A(H1N1)pdm09, в препаратах мы почти не видели нейтрофилов. При изучении патоморфологических изменений в ткани легкого во втором случае нашего наблюдения определялись участки с сохраненной структурой альвеол (рисунок, D). Приводим более детальное описание.

Отмечается полнокровие. Все сосуды – вены, венулы, капилляры в межальвеолярных перегородках – полнокровны. Альвеолы сохранили свою структуру. Некоторые фокусы включали до 15 альвеол на срезе. Сегментоядерные и палочкоядерные нейтрофилы встречаются изредка, несмотря на острый гнойный воспалительный процесс. Много десквамированных альвеолоцитов, лимфоцитов, макрофагов. Местами в просвете альвеол кровь. Свободных альвеол нет, они загружены плотно клетками с большой эозинофильной цитоплазмой. Полно фибрина в альвеолах, некоторые из них частично или полностью заполнены сетью фибрина, что характерно для фибринозно-десквамативного процесса. Отмечаются участки распада легочной ткани без формирования вокруг них стеньки. Ув.100.

Механизмы поглощения нейтрофилов в легких при вирусно-бактериальных пневмониях активно изучаются [17], меньше они изучены при первичной вирусной пневмонии. Как отмечается в работе [24], морфологические особенности поражения легких у умерших от пневмонии на фоне подтвержденного гриппа H1N1 не характерны для собственно вирусной (интерстициальной) пневмонии [24]. Стремительность развития повреждения ткани легкого во время острой фазы (ОПЛ/

ОРДС) диктует необходимость изучения точных механизмов накопления нейтрофилов в легких, роли цитокинов и других факторов в этом процессе [17]. На основании анализа данных литературы можно предполагать некоторое сходство патологических процессов в ткани легкого при острой интерстициальной пневмонии и повреждении ее при гриппе с развитием ОРДС. Возможно, именно ускоренный легочный фиброз [16] наиболее характерен для ОРДС при гриппе, тогда как в нашем понимании основную роль играет вирусное повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, поскольку эндотелиоциты капилляров и альвеолоциты десквамированы, что совпадает с гипотетическим предположением [23]. Механизмы развития ускоренного легочного фиброза требуют изучения. При бактериальной пневмонии ОПЛ именно нейтрофилы осуществляют повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны [24]. Наконец следующий важный вопрос: каковы перспективы регенерации легочной ткани при диффузном альвеолярном повреждении? Если регенерация возможна в течение нескольких недель, то сохранение жизни пациента на этот период может обеспечить экстракорпоральная мембранная оксигенация. Очевидно, что гиалиновые мембраны при ОРДС формируются не во всех альвеолах. Можно предположить, что экссудат и отечная жидкость из альвеол без гиалиновых мембран в течение периода использования экстракорпоральной мембранной оксигенации утилизируются, альвеолярная выстилка и эндотелий капилляров восстановятся (или сформируются новые капилляры). Перспективным направлением дальнейших исследований, на наш взгляд, является поиск способов

ускоренной коррекции регенераторных механизмов воспаления с целью оптимизации лечения ОРДС.

Настоящее исследование имеет ограничения. Мы не могли должным образом изучить влияние иммунного статуса на развитие ОРДС и пневмонии в обоих клинических случаях. В рамках настоящего исследования не дана оценка развития бактериемии во втором клиническом случае.

Выводы

1. Для острого респираторного дистресс-синдрома при гриппе А(Н1N1) характерно стремительное (в течение нескольких часов) развитие тяжелой дыхательной недостаточности, морфологический субстрат которой – формирование «гиалиновых» мембран в альвеолах из-за массивного повреждения альвеолокапиллярных мембран.

2. Развитие резко выраженной лейкопении в клиническом анализе крови в 1-й– 4-й дни от начала заболевания в представленных клинических случаях предположительно может рассматриваться как критерий вероятности летального исхода.

3. Для острого респираторного дистресс-синдрома характерны весьма скудные данные физикального обследования легких на фоне тяжелого состояния пациента.

4. При тяжелом течении пневмонии, обусловленной *Klebsiella pneumoniae*, данные перкуторного и стетоакустического обследования чаще отчетливые и коррелируют с тяжестью состояния пациента.

5. При изучении показателей лейкоцитарного индекса интоксикации реактивный ответ нейтрофилов в большей мере снижен при пневмонии, обусловленной *Klebsiella pneumoniae*.

Литература

1. Taubenberger J.K. Influenza viruses: breaking all the rules Jeffery / J.K. Taubenberger, D.M. Morens // MBio. – 2013. – Vol. 4, № 4. – DOI: 10.1128/mBio.00365-13. <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00365-13>
2. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections // James R. Gill, Zong-Mei Sheng, Susan F. Ely et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2010 Feb. – Vol. 134 (2). – P. 5.
3. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Грип та гострі респіраторні інфекції // Актуальна інфектологія. – 2014. – № 3 (4). – С. 123–191.
4. Morens D.M. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness / D.M. Morens, J.K. Taubenberger, A.S. Fauci // J. Infect. Dis. – 2008 Oct 1. – Vol. 198 (7). – P. 962–970, doi: 10.1086/591708
5. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States // Am. J. Pathology. – 2010, July. – Vol. 177, № 1, American Society for Investigative Pathology DOI: 10.2353/ajpath.2010.100115

6. Histopathological autoptic findings in 8 patients with pandemic influenza A (H1N1) pneumonia / H. Skalova, C. Povysil, J. Hofmanova et al. // *Patol.* – 2012. – Vol. 48 (3). – P. 161–164.
7. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection / N. Nakajima, Y. Sato, H. Katano et al. // *Mod Pathol.* – 2012, Jan. – Vol. 25 (1). – P. 1–13. doi: 10.1038/modpathol.2011.125. Epub 2011 Aug 26
8. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1 / А.Л. Черняев, О.В. Зайратьянц, Н.И. Полянко и др. // *Архив патол.* – 2010, май-июнь. – Т. 72, № 3. – С. 3–6.
9. Лискина И.В. Гистоморфологическая характеристика идиопатических интерстициальных пневмоний / И.В. Лискина, Н.Е. Моногарова // *Український пульмонологічний журнал.* – 2007. – № 4. – С. 37–43.
10. Фещенко Ю.И. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика / Ю.И. Фещенко, В.К. Гаврисяк, Н.Е. Моногарова // *Український пульмонологічний журнал.* – 2007. – № 2. – С. 5–11.
11. Острая интерстициальная пневмония / С.И. Авдеев, А.Л. Черняев // *Медицина неотложных состояний.* – 2006. – № 5 (6). – С. 24–27.
12. Новиков Н.Ю. Патоморфологические различия острого респираторного дистресс-синдрома первого и второго типа / Н.Ю. Новиков // *Клінічна та оперативна хірургія.* – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 88–90.
13. Follow-up after acute respiratory distress syndrome caused by influenza a (H1N1) virus infection / C.Jr. Toufen, E.L. Costa, A.S. Hirota et al. // *Clinics (San Paulo).* – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 933–937.
14. Salihefendic N. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) from endemic influenza A/H1N1: Prehospital Management / N. Salihefendic, M. Zildzic, S. Ahmetagic // *Med. Arch.* – 2015. – Vol. 69, № 1. – P. 62–63. – DOI:10.5455/medarh.2015.69.62-63
15. Acute respiratory distress syndrome and pneumonia: A comprehensive review of clinical data // T.T. Bauer, S. Ewig, A.C. Rodloff, E.E. Muller // *Clinical Infectious Diseases.* – 2006. – Vol. 43. – P. 748–756, CID 2006;43 (15 September) Clinical practice P. 748–756.
16. Глумчер Ф.С. Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия / Ф.С. Глумчер // *Мистецтво лікування.* – 2004. – № 9. – С. 30–35.
17. Mechanisms of neutrophil accumulation in the lungs against bacteria / Gayathriy Balamayooran, Sanjay Batra, Michael B. Fessler et al. // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* 2010, Jul. – Vol. 43 (1). – P. 5–16. – Published online 2009 Sep 8. doi:10.1165/rcmb.2009-0047TR
18. ARDS and influenza A (H1N1): patients characteristics and management in intensive care unit. A literature review / S. Jaber, M. Conseil, Y. Coisel et al. // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 117–125. – DOI:10.1016/j.annfar.2009.12.026
19. Standiford T.J. Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome / T.J. Standiford, P.A. Ward // *Transl. Res.* – 2015. ? DOI:10.1016/j.trsl.2015.04.015.
20. Shtabnitskiy V.A. Acute respiratory distress syndrome: how to optimize oxygen transport and to improve prognosis / V.A. Shtabnitskiy, A.G. Chuchalin // *Ter. Arkh.* – 2014. – Vol. 86, № 11. – P. 115–122.
21. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination /G.R. Bernard, A. Artigas, K.L. Brigham et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149, 3 pt 1. – P. 818–824.
22. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // *JAMA.* – 2012, June 20. – Vol. 307, № 23. – P. 2526–2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669
23. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia // M. Kojacic, G. Li, A.C. Hanson et al. // *Critical Care.* – 2012. – Vol. 16, is. 2: R46. <http://ccforum.com/content/16/2/R46>. P.9
24. Рекалова Е.М. Поражения легких в период пандемии свиного гриппа А (H1N1) 2009–2010 гг / Е.М. Рекалова // *Журнал Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* – 2010, сентябрь. – № 3. – С. 42–48.
25. Acute respiratory distress syndrome: prevention and early recognition / Candelaria de Haro, Ignacio Martin-Loeches, Eva Torrents, Antonio Artigas // *Annals of Intensive Care.* – 2013. – Vol. 3, № 11. – <http://www.annalsofintensivecare.com/content/3/1/11>. PMC3639084. doi: 10.1186/2110-5820-3-11

Г.І. Граділь, Г.І. Губіна-Вакулік, О.І. Могиленець, Н.В. Анциферова, Л.М. Амеліна, І.С. Юрченко
ГРИП А (H1N1) pdm, ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС-СИНДРОМ АБО ПНЕВМОНІЯ:
ПОРІВНЯЛЬНИЙ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ДВОХ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ

Представлені клініко-лабораторні дані двох летальних випадків. У одному випадку у хворих на тлі грипу А(H1N1) pdm09 розвинувся гострий респіраторний дистрес-синдром, в іншому – негоспітальна пневмонія, обумовлена *Klebsiella pneumoniae*. Описані клінічні прояви захворювань, а також патоморфологічні зміни, переважно в легенях. У порівняльному аспекті дана характеристика морфологічним змінам в тканині легень у разі негоспітальної пневмонії, обумовленої *Klebsiella pneumoniae* і гострим респіраторним дистрес-синдромом при грипі. Проведений клініко-патоморфологічний аналіз летальних результатів, аналіз критеріїв синдрому системної запальної відповіді і показників, що характеризують лейкоцитарний індекс інтоксикації під час перебування пацієнтів у палаті інтенсивної терапії. У обох пацієнтів значно підвищений лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекс резистентності організму більшою мірою понижений при грипі, а реактивна відповідь нейтрофілів – при пневмонії, обумовленій *Klebsiella pneumoniae*. Відмічені прогностичні несприятливі клініко-лабораторні чинники.

Ключові слова: грип А (H1N1) pdm09, гостре пошкодження легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, негоспітальна пневмонія, обумовлена *Klebsiella pneumoniae*, лейкоцитарний індекс інтоксикації, синдром системної запальної відповіді.

G.I. Gradil', G.I. Gubina-Vakulik, E.I. Mogilenets, N.V. Anciferova, L.M. Amelina, I.S. Yurchenko
INFLUENZA A (H1N1) pdm, ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OR PNEUMONIA:
COMPARATIVE CLINICAL-MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF TWO LETHAL CASES

The article presents the clinical and laboratory data of the two fatal cases. In one of them developed acute respiratory distress syndrome on the background of the influenza A (H1N1) pdm09, in the other – community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*. There is detailed description of the clinical manifestations of disease. There was described pathologic changes mainly in the lungs. In a comparative perspective the characteristic morphological changes in the lung tissue in the community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae* and ARDS caused by. Clinical and pathologic analysis of fatal outcomes, the analysis of the criteria of systemic inflammatory response syndrome and indicators characterizing leukocyte index of intoxication while in the intensive care unit patients were made. Both patients significantly increased leukocyte intoxication index, the index of resistance of the body is reduced to a greater extent with the flu, and the reactive response of neutrophils – pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. Adverse prognostic clinical and laboratory factors was marked.

Key words: influenza A (H1N1) pdm09, acute lung injury, acute respiratory distress-syndrome, community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*, leukocyte index of intoxication, systemic inflammatory response syndrome.

Поступила 20.11.15

ПЕДІАТРІЯ

УДК [616.98:579.842.15:579.835.12]-036-053.2

*Н.Ю. Курлан, О.М. Ольховська**Харківський національний медичний університет, м. Харків***КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ШИГЕЛЬОЗУ У ДІТЕЙ, ІНФІКОВАНИХ
*HELICOBACTER PYLORI***

Показано особливості клінічного перебігу шигельозу у дітей, інфікованих *H. pylori*. Виявлено, що шигельоз у дітей з фоновим інфікуванням *H. pylori* характеризується більш високими показниками температури тіла, частішими скаргами на нудоту і здуття живота, більшу кількість епізодів блювання, частішим виявленням патологічних домішок у випорожненнях у порівнянні з неінфікованими дітьми. До особливостей абдомінального болю у цих дітей слід віднести його локалізацію в епігастральній ділянці та посилення після прийому їжі. У хворих з фоновим інфікуванням мала місце триваліша лихоманка, довше зберігалися блювання, біль в епігастральній ділянці та астеноневротичні прояви, нормалізація апетиту відбувалася значно пізніше, довше зберігалися домішки неперетравленої їжі у випорожненнях. Копрологічне дослідження виявило більш виражені порушення перетравлювальної функції кишечника у дітей, інфікованих *H. pylori*.

Ключові слова: шигельоз, *Helicobacter pylori*, клініка, діти.

Кишкові інфекції залишаються найбільш поширеними хворобами дитячого віку в усіх країнах [1, 2]. За даними ВООЗ, щорічно у світі реєструється 2,5 млрд випадків діарейних захворювань, до 70 % хворих становлять діти віком до 14 років [2]. Захворюваність на гострі кишкові інфекції в Україні також залишається стабільно високою і є серйозною проблемою для практичної медицини [3, 4]. Значне місце в структурі кишкових інфекцій як в Україні, так і в світі займають шигельози [5, 6]. На клінічний перебіг шигельозу можуть впливати багато чинників – концентрація і патогенність збудника, імунний стан інфікованого організму, вік пацієнта, наявність супутньої патології, інфікування іншими мікроорганізмами тощо [7, 8]. Епідеміологічні дослідження, проведені в різних країнах, доводять широке поширення серед населення *Helicobacter pylori*: інфікованість може варіювати від 4 до 95 % серед дорослого населення і від 4 до 82 % серед дітей [9, 10]. Широкий діапазон коливань показників обумовлений соціально-економічними факторами, такими як житлова скуп-

ченість, рівень освіти батьків, активність міграції населення та ін. [10, 11]. Інфікування *H. pylori* відбувається переважно в ранньому дитинстві. В розвинених країнах поширеність *H. pylori*-інфекції серед дитячого населення віком до одного року сягає 20 %, тоді як серед 7–9-річних – перевищує 70 %, тобто переважна більшість дітей заражується до досягнення ними 10 років [10, 12].

Враховуючи загальновідомий вплив інфікування бактеріями чи вірусами на імунний стан організму на клітинному і гуморальному рівнях, можна припустити, що інфікування *H. pylori* у дітей раннього віку може впливати на клінічний перебіг кишкових інфекцій не тільки внаслідок порушення імунної відповіді, але й внаслідок розвитку залізодефіцитної анемії, змін рН шлунка та інших факторів [12]. Дані останніх років вказують на важливість гіпохлоргідрії і поліморфізму генів прозапальних інтерлейкінів класу 1 (IL-1) у підвищенні ймовірності діарейних захворювань, порушенні всмоктування і зрушеннях когнітивних функцій при хелікобактерному інфікуванні [8, 12].

© Н.Ю. Курлан, О.М. Ольховська, 2015

Дослідження, проведені у розвинених країнах, де кишкові інфекції є ендемічними, показали, що пов'язана з інфікуванням *H. pylori* гіпохлоргідрія у дітей триває кілька місяців. Такий стан, що називають «критичним вікном», сприяє інфікуванню іншими ентеропатогенами і підвищує ризик розвитку діарейних захворювань [13]. Деякі дослідники встановили зв'язок між *H. pylori*-серопозитивністю і хронічною діареєю. Виявлено, що вплив *H. pylori* на діарейні захворювання залишається значним протягом понад двох місяців після інфікування, тобто саме в період розвитку гіпохлоргідрії [13, 14].

Літературні дані щодо особливостей перебігу кишкових інфекцій у дітей, інфікованих *H. pylori*, є нечисленними й суперечливими. Одні науковці настоюють на двократному збільшенні ризику розвитку важкого перебігу холери у хворих на хелікобактерну інфекцію, інші взагалі не бачать будь-якої різниці [13, 15, 16]. В деяких дослідженнях стверджується протективний вплив інфекції *H. pylori* на перебіг шигельозу у дорослих, навіть запобігання виникненню діареї інфекційного генезу [15, 16]. Так, число інфікованих *H. pylori* було значно нижче серед хворих на шигельоз (36,3 %) і кишкові інфекції невизначеної етіології (36,3 %) у порівнянні з пацієнтами без гострих кишкових інфекцій (56,0 %) [16]. Отже, у науковців не існує чіткого уявлення про вплив інфікування *H. pylori* на вірогідність і перебіг кишкових інфекцій, зокрема шигельозу. Робіт, які були б присвячені особливостям клінічних проявів шигельозу у дітей, інфікованих *H. pylori*, в доступній нам літературі ми не знайшли.

Метою дослідження було вивчення особливостей клініко-лабораторних показників шигельозу у дітей, інфікованих *H. pylori*.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням знаходилось 59 дітей віком 1–5 років, госпіталізованих в обласну дитячу клінічну інфекційну лікарню м. Харкова з діагнозом шигельоз Зонне. Діагноз встановлювався на основі клініко-епідеміологічних даних з верифікацією етіології бактеріологічним і серологічним методами. Також всіх хворих обстежували на наявність хелікобактерної інфекції за допомогою серологічного методу (визначення антитіл до *H. pylori* в сироватці крові), уреазного дихального тесту та визначення антигенів *H. pylori* в калі методом ПЛР.

Хворих було розподілено на дві групи: основну (28 дітей) – хворі на шигельоз з підтвердженим інфікуванням *H. pylori*, і контрольну (31 дитина) – хворі на шигельозну інфекцію без лабораторних маркерів хелікобактерної інфекції. Діти обох груп були порівнянні за віком – (3,14±1,27) та (3,06±1,15) року, $p > 0,05$, статтю та супутньою патологією. Отримані цифрові дані статистично обробили.

Результати. Співставлення основних клінічних показників хворих груп спостереження показало, що в дебюті хвороби основні клінічні симптоми, притаманні шигельозу, зберегалися в обох групах. Захворювання починалося гостро з підвищення температури тіла, нудоти, блювання, діареї, болю в животі. Але нами виявлено окремі відмінності у виразності клінічних проявів (табл. 1).

Більшість дітей (86,4 %) надходили до стаціонара з підвищеною температурою тіла, але в основній групі реєстрували дещо вищі її показники – (38,7±0,4) проти (37,7±0,2) °C в контрольній, $p < 0,05$. Під час госпіталізації у 20 хворих (71,42 %) основної і 19 хворих (61,29 %) контрольної групи відмічалось блювання, при цьому його частота також була різною: хворі з фоновим інфікуванням відмічали нудоту та достовірно більшу кількість епізодів блювання, ніж хворі контрольної групи – (4,8±0,9) проти (2,4±0,54) раз на день відповідно, $p < 0,05$. У дітей основної групи достовірно частіше відмічалось здуття живота – 13 разів (46,43 %) проти 6 у дітей контрольної групи (19,35 %), $t \geq 2,0$.

Суттєвої різниці в частоті випорожнень між хворими основної і контрольної груп не виявлено [(7,4±1,15) проти (6,7±0,64) раз на день, $p > 0,05$], але наявність патологічних домішок у вигляді неперетравлених залишків їжі у випорожненнях хворих основної групи зустрічалась достовірно частіше – 13 (46,4 %) проти 7 (22,58 %), $t \geq 2,0$. Поряд з типовою при шигельозі локалізацією болю у нижніх відділах живота, виявлено, що хворі основної групи достовірно частіше вказували також на епігастральну його локалізацію – 16 (57,14 %) і 4 (12,9 %) відповідно ($t \geq 2,0$) та пов'язували посилення болю з прийомом їжі – 17 (60,71 %) проти 8 (25,8 %), $t \geq 2,0$. Слід відзначити, що в основній групі зафіксовано 4 (14,29 %) випадки тяжкого перебігу шигельозу, в контрольній – 3 (9,68 %) відповідно.

Таблиця 1. Основні клінічні симптоми шигельозу в групах спостереження

| Симптом | Основна група (n=28) | | Група контролю (n=31) | |
|---|----------------------|-------|-----------------------|--------|
| | абс. ч. | % | абс. ч. | % |
| Підвищення температури тіла | | | | |
| всього | 24 | 85,7 | 27 | 87,0 |
| в межах субфебрильних цифр | 6 | 21,42 | 13 | 41,9* |
| в межах фебрильних цифр | 18 | 64,29 | 14 | 45,16 |
| Блювання | 20 | 71,42 | 19 | 61,29 |
| Діарея | 28 | 100 | 31 | 100 |
| Наявність у випорожненнях домішок | | | | |
| слизу | 21 | 75,0 | 20 | 64,5 |
| крові | 2 | 7,14 | 1 | 3,23 |
| неперетравленої їжі | 13 | 46,4 | 7 | 22,58* |
| Болочість при пальпації | | | | |
| в навколупупкової ділянці | 18 | 64,29 | 20 | 64,51 |
| в епігастральній ділянці | 16 | 57,14 | 4 | 12,9* |
| Здуття живота | 13 | 46,43 | 6 | 19,35* |
| Посилення болю у животі після прийому їжі | 17 | 60,71 | 8 | 25,8* |
| Біль під час дефекації | 13 | 46,43 | 17 | 54,84 |
| Зниження апетиту | 25 | 89,29 | 23 | 74,2 |
| Астеноневротичні прояви (слабкість, втомлюваність, дратівливість) | 16 | 57,14 | 13 | 41,94 |

Примітка. * $t \geq 2,0$.

Нами виявлено відмінності у строках регресії окремих симптомів шигельозу серед груп дослідження. Тривалість основних ознак шигельозу у хворих обох груп представлена у табл. 2.

ригалось достовірно довше у дітей з фоновим інфікуванням *H. pylori* – (3,24±0,45) проти (2,13±0,16) дня відповідно, $p < 0,05$. Нормалізація консистенції та частоти випорожнень у хворих основної і контрольної груп від-

Таблиця 2. Тривалість основних симптомів шигельозу хворих основної і контрольної груп, (M±m) діб

| Симптом | Основна група (n=28) | Група контролю (n=31) |
|---|----------------------|-----------------------|
| Підвищення температури тіла | 4,52±0,16 | 3,43±0,13* |
| Блювання | 3,24±0,45 | 2,13±0,16* |
| Діарея | 4,4±0,5 | 3,88±0,43 |
| Домішки у випорожненнях | | |
| слиз | 3,0±0,41 | 2,59±0,42 |
| неперетравлена їжа | 4,2±0,28 | 2,8±0,37* |
| Біль у животі | | |
| в навколупупкової ділянці | 3,3±0,29 | 3,0±0,33 |
| в епігастрії | 6,3±1,3 | 2,2±0,4* |
| Здуття живота | 3,8±0,37 | 3,02±0,41 |
| Біль під час дефекації | 1,9±0,23 | 2,1±0,34 |
| Зниження апетиту | 4,2±0,74 | 2,1±0,3* |
| Астеноневротичні прояви (слабкість, втомлюваність, дратівливість) | 4,6±0,34 | 3,1±0,29* |
| Перебування в стаціонарі | 11,89±0,35 | 10,38±0,61* |

Примітка. * $p < 0,05$.

Аналіз отриманих результатів свідчить про тривалішу лихоманку у хворих основної групи – (4,52±0,16) проти (3,43±0,13) дня в контрольній, $p < 0,05$. Блювання також збе-

бувалася приблизно в однакові терміни – на (4,4±0,5) добу проти (3,88±0,43), $p > 0,05$. Виявлено достовірно швидше купірування болю в епігастральній ділянці – на (2,2±0,4) дня

проти (6,3±1,3) дня відповідно, $p < 0,05$, у хворих на моноінфекцію. Звертала увагу також повільніша нормалізація апетиту у хворих, інфікованих *H. pylori* [через (4,2±0,74) і (2,1±0,3) доби відповідно, $p < 0,05$]. Астеноневротичні прояви зберігалися достовірно довше у хворих основної групи порівняно з контрольною [(4,6±0,34) і (3,1±0,29) доби відповідно, $p < 0,05$].

Треба зазначити, що пролонгація деяких клінічних симптомів у пацієнтів з фоновим інфікуванням *H. pylori* вплинула на тривалість їхнього перебування в стаціонарі – виявлено достовірно довші терміни госпіталізації у хворих основної групи порівняно з хворими контрольної групи [(11,89±0,35) проти (10,38±0,61) доби відповідно, $p < 0,05$].

Проведене співставлення результатів копрологічного дослідження (табл. 3) виявило відмінності в показниках хворих порівнюваних груп.

локна – 6 (21,42 %) проти 2 (6,45 %) відповідно, $t \geq 2,0$. Зазначене свідчить про суттєве порушення процесу травлення у тонкому кишечнику хворих з хелікобактерною інфекцією.

Таким чином, нами виявлено особливості клінічного перебігу шигельозу у дітей із супутнім інфікуванням *H. pylori*, а саме виразний абдомінальний синдром із локалізацією болю не тільки в нижніх відділах живота, але й в епігастральній зоні; частіше і більш тривале блювання; стійке зниження апетиту у порівнянні з моноінфекцією, повільною регресією клінічної симптоматики. Результати копрологічного дослідження свідчать про виразні структурно-функціональні ушкодження шлунково-кишкового тракту з порушенням його перетравлювальної функції при шигельозі у дітей, інфікованих *H. pylori*. Виявлені клініко-лабораторні відмінності потребують подальшого дослідження пато-

Таблиця 3. Показники копрограми хворих

| Показники | Основна група (n=28) | | Група контролю (n=31) | |
|---------------------------|----------------------|-------|-----------------------|--------|
| | абс. ч. | % | абс. ч. | % |
| Лейкоцити | 18 | 64,29 | 15 | 48,38 |
| Еритроцити | 2 | 7,14 | 1 | 3,23 |
| Слиз | 21 | 75,00 | 18 | 58,06 |
| Епітеліальні клітини | 7 | 25,00 | 6 | 19,35 |
| Неперетравлена клітковина | 15 | 53,57 | 9 | 29,03* |
| Рослинна клітковина | 16 | 57,14 | 12 | 38,70* |
| М'язові волокна | 6 | 21,42 | 2 | 6,45* |
| Нейтральний жир | 4 | 14,29 | 2 | 6,45 |
| Крохмаль | 12 | 42,86 | 10 | 32,26 |

Примітка. * $t \geq 2,0$.

У переважної більшості хворих обох груп [20 (71,43 %) дітей основної та 23 (74,1 %) дитини контрольної групи] спостерігали одночасне ураження обох відділів кишечника, тобто мав місце ентероколіт. Проте у хворих основної групи частіше виявляли лейкоцити – 18 (64,29 %) проти 15 (48,38 %); слиз – 21 (75 %) проти 18 (58,06 %); епітеліальні клітини (7, 25 % і 6, 19,35 % відповідно), хоча різниця за цими показниками була не вірогідною. Еритроцити виявлені лише у двох (7,14 %) дітей основної та у однієї (3,23 %) дитини контрольної групи. Достовірно вищою була зустрічальність у копрограмі хворих з фоновим інфікуванням *H. pylori* таких патологічних домішок, як рослинна клітковина – 16 (57,14 %) проти 12 (38,7 %) в контрольній групі, неперетравлена клітковина – 15 (53,57 %) проти 9 (29,03 %), м'язові во-

генетичних механізмів впливу інфікування *H. pylori* на формування перебігу шигельозу у дітей.

Висновки

1. Інфікування дітей *H. pylori* впливає на ступінь виразності і тривалість збереження окремих симптомів шигельозу.

2. Характерними клініко-лабораторними відмінностями шигельозу у дітей з хелікобактерним інфікуванням є виразний біль у животі та специфічна його локалізація, тривале блювання, стійке зниження апетиту, ознаки порушення травлення за даними копроцитограми.

3. У дітей, інфікованих *H. pylori*, слід очікувати триваліший перебіг шигельозу, що призводить до довшого перебування хворих в умовах стаціонарного лікування та підвищує ризик розвитку нозокоміальних інфекцій.

Література

1. Крамарев С.А. Лечение острых кишечных инфекций у детей / С.А. Крамарев // Здоровье ребенка. – 2013. – № 3. – С. 117–122.
2. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО). Острая диарея. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.omge.org/globalguidelines/guide01/guideline1.htm>
3. Сміян О.І. Сучасний погляд на клінічну картину гострих кишкових інфекцій у дітей / О.І. Сміян, Т.П. Бинда, К.О. Сміян // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2012. – № 2. – С. 142–153.
4. Епідемічна ситуація з шигельозу у Харківській області / Н.Ю. Гужва, І.В. Червань, С.А. Мінакова та ін. // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 16–18 квітня 2014 р. – Суми: СумДУ, 2014. – С. 124.
5. Епідеміологія / А.М. Андейчин, З.П. Васишин, Н.О. Виноград та ін.; за ред. І.П. Колеснікової. – Вінниця, 2012. – 570 с.
6. Бобровицкая А.И. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций в последние годы / А.И. Бобровицкая, Т.А. Беломеря, Данилюк А.Н. и др. // Актуальная инфектология. – 2014. – № 1 (2). – С. 21–27.
7. Абатуров А.Е. Хронические *CagA(+)*Helicobacter pylori-ассоциированные гастриты у детей / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, Н.Ю. Завгородняя. – Харьков, 2014. – 400 с.
8. Терещенко С.Ю. Хроническая инфекция Helicobacter pylori у детей: современное состояние проблемы / С.Ю. Терещенко // Педиатрия. – 2013. – № 1. – С. 60–65.
9. Dore M. Gastrointestinal symptoms and Helicobacter pylori infection in school-age children residing in Porto Torres Sardinia, Italy / M. Dore, G. Franciulli, P. Tomasi, et al. // Helicobacter – 2012. – Vol. 17, № 5. – P. 369–373.
10. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline // R.H. Hunt, S.D. Xiao, F. Megraud et al. // J. Gastrointestin. Liver Dis. – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 299–304.
11. Helicobacter pylori: a world wide perspective 2014 / Ed. Buzas György Miklos. – Budapest, Hungary, 2014.
12. Queiroz D.M. Unintended consequences of Helicobacter pylori infection in children in developing countries: Iron deficiency, diarrhea, and growth retardation / D.M. Queiroz, A.M. Rocha, J.E. Crabtree // Gut Microbes. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 494–504.
13. Clemens J. Impact of infection by Helicobacter pylori on the risk and severity of endemic cholera / J. Clemens // Infection disease. – 1995. – Vol. 171, № 6. – P. 1653–1656.
14. Effect of Helicobacter pylori infection on symptoms of gastroenteritis due to enteropathogenic Escherichia coli in adults / A. H-M. Chang, T. Haggerty, C. Martel et al. // Digestive diseases and sciences. – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 457–464.
15. Camorlinga-Poncea M. Clinical consequences of Helicobacter pylori infection in children and its relation with the response of the gastric mucosa to the infection / M. Camorlinga-Poncea, L. Munoz, E. Fuentes-Panana, J. Torres // Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 2–7.
16. Cohen D. An inverse and independent association between Helicobacter pylori infection and the incidence of shigellosis and other diarrheal diseases / O. Shoham, N. Orr, K. Muhsen // Clinical Infectious Diseases – 2012. – Vol. 54, № 4. – P. 35–42.

Н.Ю. Курлан, О.Н. Ольховская

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ШИГЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ HELICOBACTER PYLORI

Показаны особенности клинического течения шигеллеза у детей, инфицированных *H. pylori*. Выявлено, что шигеллез у детей с фоновым инфицированием *H. pylori* характеризуется высокими цифрами температуры тела, более частыми жалобами на тошноту и вздутие живота, большим числом эпизодов рвоты, частым выявлением патологических примесей в испражнениях. К особенностям абдоминальной боли у этих детей следует отнести его локализацию в эпигастральной области и усиление после приема пищи. У больных с фоновым инфицированием имела место длительная лихорадка, дольше сохранялись рвота, боль в эпигастральной области и астеноневротические проявления, нормализация аппетита происходила значительно позже, дольше сохранялись примеси

непереваренной пищи в кале. Копрологическое исследование выявило более выраженные нарушения переваривающей функции кишечника у детей, инфицированных *H. pylori*.

Ключевые слова: шигеллез, *Helicobacter pylori*, клиника, дети.

N.Yu. Kurlan, O.M. Olkhovska

CLINICAL COURSE OF SHIGELLOSIS IN CHILDREN INFECTED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

The article presents the results of studying of clinical course peculiarities of shigellosis in children infected with *H. pylori*. It was found that patients with *H. pylori* infection had some differences in severity of clinical manifestations in comparison with the control group patients: higher fever, more frequent complaints of nausea and abdominal distention, significantly greater number of episodes of vomiting; their stool was in most cases characterized by presence of pathological admixtures. The children infected with *H. pylori* more often had epigastric tenderness and pain tended to increase after meals. The following differences in duration of shigellosis among the study groups have been ascertained: the patients with background infection had long-lasting fever, vomiting, epigastric pain and asthenoneurotic manifestations together with presence of undigested food in feces; their appetite was normalized significantly later. Due to coprological examination, frank disorders of bowel function in children infected with *H. pylori* have been revealed.

Key words: shigellosis, *Helicobacter pylori*, clinical manifestations, children..

Поступила 10.11.15

УДК 616.379-008.64-053.4:613.22

Е.П. Помазуновская

*Харьковский национальный медицинский университет
Областная детская клиническая больница, г. Харьков*

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Проанализировано влияние эпидемиологических факторов во время беременности и антропометрических данных на риск развития сахарного диабета 1-го типа (СД-1). Установлено, что дети раннего возраста от матерей с факторами акушерского риска (самопроизвольный аборт в анамнезе, острая респираторная инфекция в 12–24 недели гестации, нерациональное питание во время беременности, наследственная отягощенность по СД 1-го и 2-го типов) имеют статистически значимый риск формирования СД-1. Особое внимание уделено особенностям вскармливания детей раннего возраста. Установлено, что развитие СД-1 у детей коррелирует с ненормированным к возрасту употреблением основных нутриентов (жиров, белков, углеводов) и с нарушениями принципов рациональности жировой и белковой нагрузки.

Ключевые слова: дети, факторы риска, искусственное вскармливание, сахарный диабет 1-го типа.

Актуальность проблемы определена медико-социальной значимостью СД 1-го типа (СД-1) и обусловлена растущей распространенностью заболевания, в том числе у детей раннего возраста [1–3].

Учеными разных стран проведены исследования, цель которых – обозначить различные факторы риска: наследственность, вирусные инфекции, антропометрические данные, питание, аллергию [4], влияющие на развитие СД-1 у детей раннего возраста.

Интерес ученых к детскому питанию с целью изучения его влияния на состояние здоровья детей в последующие годы жизни вполне объясним. Нерациональное вскармливание и пищевая аллергия на коровье молоко, возникшая на первом году жизни, нарушают способность клеток поджелудочной железы к адекватной секреции инсулина и являются фактором риска развития СД-1 [1, 5] и кофактором риска для синтеза β -клеточных аутоантител. В то же время рядом исследователей отмечен риск развития диабета из-за чрезмерного употребления белка, причем не только ребенком при нерациональном искусственном вскармливании, но и при ежедневном чрезмерном употреблении молока женщиной во время беременности и лактации [1].

Вопросы профилактики СД-1 у детей раннего возраста на сегодняшний день практически не разработаны.

Цель данного исследования – усовершенствование профилактики СД-1 у детей путем изучения факторов риска формирования патологического состояния.

Материал и методы. Изучены различные аспекты медико-социального статуса: взаимодействие генетических факторов, нарушения иммунной системы, действия внутренних и внешних факторов – триггеров, влияющих на развитие СД-1 типа у детей раннего возраста.

Обследовано 125 детей, находившихся на лечении в инфекционно-боксованном и эндокринологическом отделениях областной детской клинической больницы г. Харькова. Среди них 52 [(41,6 \pm 4,4) %] девочки и 73 [(58,4 \pm 4,4) %] мальчика ($p=0,0048$). Все дети были разделены на две группы: 1-я ($n=26$) – дети с впервые выявленным СД-1; 2-я ($n=99$) – дети без признаков СД. Средний возраст детей до года составил (6,3 \pm 3,1) мес, детей старше года – (3,2 \pm 1,3) года.

Обследование больных включало анализ акушерского анамнеза и особенностей питания во время беременности и лактации у матери с помощью индивидуально разработанных анкет, анализ семейного анамнеза, антро-

пометрических данных при рождении, анализ пищевых дневников обследованных детей, исследование антител к глютаминооксидазе (GAD), к белкам коровьего молока и общего IgE. Иммунологическую реактивность оценивали путем выявления антител к белку коровьего молока иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Cobas 6000, < 0,35 kU/L тест-системы Roche Diagnostics (Швейцария). IgE определяли иммунохемилюминесцентным методом. Нормативные значения IgE сопоставляли с возрастными нормами. Состояние функции поджелудочной железы оценивали по уровню амилазы фотометрическим методом (12,0–32,0 Ед/л) и липазы ферментным колориметрическим методом (13–60 Ед/л), С-пептида (0,5–3,0 нг/мл); инсулина (3,0–30,0 мкМЕ/мл). Уровень глюкозы крови определяли глюкозооксидазным методом (норма 3,3–5,5 ммоль/л). Всем детям выполнена копрограмма и проведено УЗИ поджелудочной железы.

Полученные цифровые данные статистически обработаны.

Результаты и их обсуждение. Анализ жалоб детей 1-й группы показал, что заболевание у них начиналось остро, в большинстве случаев имели место специфические жалобы на полиурию [(80,8±7,9) %], жажду [(76,9±8,4) %], похудение накануне [(46,2±10,0) %] и слабость [(53,8 ± 10,0) %] в дебюте СД-1. У трети детей отмечены рвота [(26,9±8,8) %], запах ацетона изо рта [(19,2±7,9) %]. Непостоянными симптомами заболевания у детей этой группы можно считать диарею, повышение температуры тела и отказ от пищи, одышку и проявления вульвита у девочек.

Дети 2-й группы были госпитализированы с проявлениями острых респираторных заболеваний и имели соответствующие жалобы к основному заболеванию: кашель [(87,6±6,9) %], проявления ринита [(91,8±4,9) %], повышение температуры тела [(60,7±7,3) %], снижение аппетита [(34,6±5,6) %].

Проведенный анализ свидетельствует об определенных особенностях медико-социальных условий жизни родителей. Средний возраст родителей детей 1-й группы был выше, чем родителей 2-й группы: возраст матерей составил 29 лет [20,0; 43,0] против 26 лет [15,0; 41,0] во 2-й группе ($p = 0,0258$); возраст отцов – 33 года в 1-й группе [23,0; 43,0] против 30 лет [20; 55,0] во 2-й группе. Что касается образования, родители имели преимущественно низкий уровень (42,3±9,9) %, $p=0,001$

в 1-й группе. Доля родителей, не удовлетворенных своими жизненными условиями и хозяйственно-бытовой деятельностью, составила (14,0±3,2) % в обеих группах.

Выявлены факторы акушерского риска: у (26,9±8,9)% матерей обследованных детей 1-й группы в анамнезе были самопроизвольные аборт ($p=0,0022$), и (73,1±8,9) % матерей нерационально питались во время беременности ($p=0,0074$). По данным анкетирования, беременные женщины чаще питались однообразно, злоупотребляли мучными изделиями, употребляли слабоалкогольные, сладкие газированные напитки. При этом беременность у (60,0±6,2) % женщин протекала с осложнениями: у (19,2±7,2) % сопровождалась гестозом и обострением хронического заболевания, 3,8 % матерей указывали на многоводие и угрозу прерывания беременности. Хроническая инфекция у (19,2±7,9) % женщин 1-й группы представлена обострением хронического пиелонефрита и у (25,3±4,4) % женщин 2-й группы – хронического бронхита, пиелонефрита, тонзиллита. У (42,3±9,9) % ($p=0,0003$) детей 1-й группы отмечена наследственная отягощенность по СД-1 и СД-2. Количество курящих было больше среди матерей детей 2-й группы по сравнению с матерями детей 1-й группы: (52,5±5,0) % и (11,5±6,4) % соответственно, $p=0,0003$, но стаж курения в обеих группах не имел статистически значимого различия и в среднем составлял (6,1±2,8) лет. Также во 2-й группе женщины чаще, чем в 1-й, болели острыми респираторными инфекциями: (23,2±4,3) и (3,8±3,8) % соответственно ($p=0,0300$).

Необходимо отметить, что эпизоды острых респираторных инфекций преимущественно приходились на срок 12–24 недели гестации, что отвечает первым пикам синтеза инсулина у плода [5]. Установлена внутриклеточная инфекция во время беременности у матерей детей 2-й группы: шесть случаев – вирус простого герпеса 1-го–2-го типов, два – хламидийной инфекции, по одному случаю цитомегаловирусной, токсоплазменной, микоплазменной, трихомонадной инфекций; у матерей детей 1-й группы – герпесвирусная инфекция.

Анализ антропометрических данных показал, что относительное количество детей, родившихся с массой менее 2500 г или более 4000 г, в 1-й группе достоверно больше, чем во 2-й (50,0 и 23,2 % соответственно, $p=0,0077$).

Частота отклонений от нормальной массы при рождении была использована для оценки отношения шансов риска формирования СД-1 в раннем возрасте. Расчеты подтвердили, что дети, которые родились с низкой или большой массой, имеют статистически значимый ($OR=2,5$; $p = 0,0146$) риск формирования СД-1 в раннем возрасте.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что риск дебюта СД-1 имеет связь с перенесенными инфекционными заболеваниями, такими как ветряная оспа $[(15,4 \pm 7,2) \%$] и краснуха $[(7,7 \pm 5,3) \%$], у детей 1-й группы. В то же время дети 2-й группы чаще $[(74,1 \pm 6,7) \%$] указывали в анамнезе на острые респираторные инфекции (3–4 раза в году), пневмонии, бронхиты (до трех раз в году). По данным УЗИ поджелудочной железы, диагностически значимых различий между группами не выявлено. Установлен диффузный характер снижения эхо-сигнала без изменений размера поджелудочной железы.

В дальнейшем для уточнения связи факторов риска и маркеров повреждения поджелудочной железы все дети были разделены на подгруппы в зависимости от наличия антител к GAD (маркеров предиабета): подгруппа 1а – дети с положительными антителами к GAD ($n=7$); 1б – дети с отрицательными антителами к GAD ($n=19$); подгруппа 2а – дети с положительными антителами к GAD ($n=8$), но без признаков СД-1, подгруппа 2б – дети с отсутствием антител к GAD и признаков СД-1 ($n=91$).

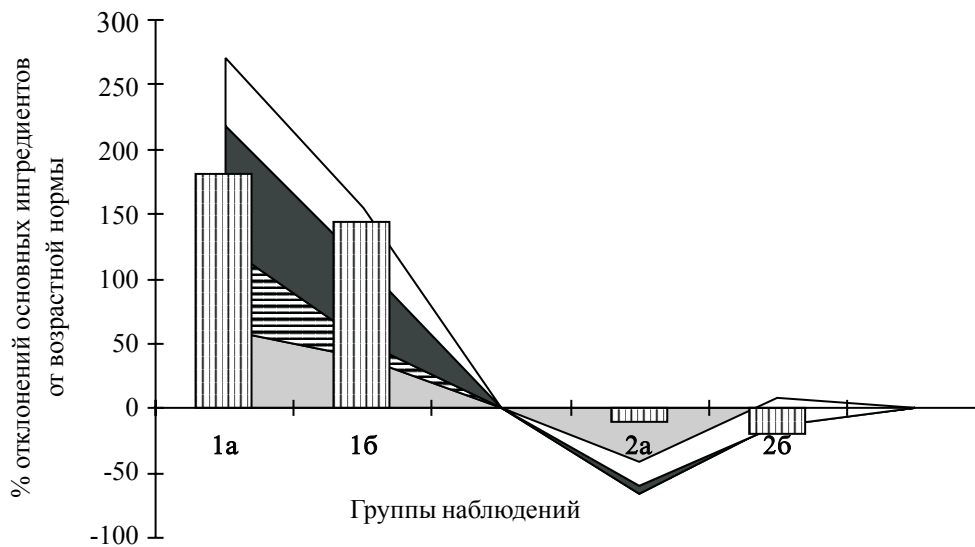
Сравнительный анализ результатов копрологического исследования показал статистически значимую достоверность в группах сравнения относительно стеатореи и креатореи I степени с достоверной разницей в группах с положительными антителами к GAD. Эти изменения свидетельствуют о снижении экзокринной функции поджелудочной железы в группах 1а и 2а ($1а > 1б$, $2а > 2б$, $p < 0,05$).

Анализ коморбидной патологии свидетельствует о том, что частым патологическим состоянием обследованных детей обеих групп была дефицитная анемия различной степени. Факторами, провоцирующими данное состояние, возможно, является использование в рационе детей коровьего молока, и вызвано такое состояние низким содержанием железа и отсутствием фолиевой кислоты в коровьем молоке. У детей с впервые выявленным СД-1

$[(2,6 \pm 0,32) \%$, $p < 0,05$] в анамнезе имели место задержка речевого развития $[(42,9 \pm 20,2) \%$] и энурез $[(57,1 \pm 20,2) \%$], вызванные особенностями состояния нервной системы и, возможно, свидетельствующие о сочетании хронического стресс-фактора и отдельных факторов риска в развитии СД-1.

У детей 1-й группы отклонения от нормативов в употреблении белков, жиров, углеводов, килокалорий и суточного употребленного объема достоверно подтверждают значительное нарушение принципов рационального питания (рисунок). Дети старше года, которые были преимущественно в 1-й группе, имели значительный избыток основных ингредиентов, в большей степени жиров – на $144,3 \%$ ($116,1$; $181,3$ Lq; Uq), в меньшей – белков и углеводов (на $38,9 \%$ ($21,1$; $66,6$ Lq; Uq) и $15,9 \%$ ($7,62$; $56,3$ Lq; Uq) соответственно), килокалорий – на $15,9 \%$ ($7,62$; $56,3$ Lq; Uq) и суточного объема пищи – на $61,9 \%$ ($49,9$; $93,9$ Lq; Uq). Сравнительный анализ групп 1а и 1б показал, что статистически значимые отклонения отмечены в 1а группе среди всех определенных характеристик: белки ($p_{1а-1б} = 0,1254$), жиры ($p_{1а-1б} = 0,1567$), углеводы ($p_{1а-1б} = 0,0881$); килокалории ($p_{1а-1б} = 0,3117$); суточный объем ($P_{1а-1б} = 0,9517$).

Анализ дневников питания у детей 2-й группы позволил установить отклонения от нормативов в употреблении белков, жиров, углеводов, килокалорий и суточного объема, что достоверно подтверждает нарушение концепции рационального и сбалансированного вскармливания, но в противоположную сторону (дефицит). Отклонения (дефицит) от возрастной нормы потребления у пациентов 2-й группы в большей степени были по отношению к жирам – на $18,9 \%$ ($-6,9$; $31,0$ Lq; Uq) и в меньшей к белкам – на $13,6 \%$ ($-6,9$; $31,0$ Lq; Uq) и углеводам – на $0,8 \%$ ($-24,4$; $23,9$ Lq; Uq). Небольшой процент детей имели дефицит килокалорий – $0,6 \%$ ($-14,0$; $26,5$ Lq; Uq), упомянутые отклонения на фоне избытка суточного объема пищи на $21,8 \%$ ($0,0$; $40,0$ Lq; Uq). При сравнительном анализе данных статистически значимые отклонения (дефицит) отмечены в 2а подгруппе по употреблению белков ($p_{2а-2б} = 0,0920$), углеводов ($p_{2а-2б} = 0,2954$) и килокалорий ($p_{2а-2б} = 0,9795$). Дисперсионный анализ методом Краска–Уоллиса статистических характеристик результатов употребления белка показал, что критерий значимый ($H(3, N = 131) = 21,62165$,



Статистические характеристики относительных величин отклонений от нормативов употребления углеводов (▨), белков (▤), жиров (▧), килокалорий (■) и суточного употребленного объема (□)

$p=0,0001$), а это дает основание утверждать, что объем употребленного белка в сутки зависит от принадлежности пациентов к той или иной группе. Анализ методом Манна–Уитни показал статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами, $p < 0,05000$ ($p_{1-2} = 0,000029$; $p_{1б-2б} = 0,000206$). По данным проведенного анализа нельзя утверждать, что ненормативное употребление белка в сутки является этиологическим фактором развития СД-1 у детей раннего возраста, но у GAD-скомпрометированных детей ненормированное употребление пищевых ингредиентов можно рассматривать основой патологического состояния поджелудочной железы.

Дополнительный анализ дневников питания пациентов обеих групп показал преимущественное употребление в рационе жира животного происхождения, в частности молочного жира у детей раннего возраста. Скудость рациона относительно источников экзогенных жиров и нерациональное использование продуктов детьми ведет к уменьшению сопротивляемости организма к инфекционным заболеваниям [5]. У детей старше года в рационе зачастую имели место копчености, в состав которых входят N-нитрозосоединения, которые, по данным литературы, инициируют аутоагрессию в островковом аппарате поджелудочной железы [2].

При дисперсионном анализе отклонений потребления основных ингредиентов от нормативного суточного рациона методом Краскела–Уоллиса установлено, что объем суточного потребления жиров, белков и углеводов также был высоким ($H(3, N = 125) = 12,09761$, $p = 0,0071$). При более детальном анализе методом Манна–Уитни выявлена прогностическая значимость низкого употребления жиров, белков, углеводов у детей 2-й группы. У детей без признаков диабета избыточное ежедневное нарушение углеводной нагрузки можно рассматривать как прогностический фактор риска развития СД-1. Такую же прогностическую вероятность демонстрирует как группа детей с положительными антителами к GAD ($p_{1а-2а} = 0,049142$), так и группа детей, не скомпрометированных по фактору предиабета ($p_{1б-2б} = 0,015704$). По данным дневников, в детском питании широко использовались такие источники углеводов, как хлеб, мука, крупы, сахар, кондитерские изделия, а вот овощи и фрукты входили в рацион детей редко.

Данные дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллису свидетельствуют, что дети 1–3 лет имеют высокие статистические показатели употребления основных ингредиентов на фоне избыточного объема разовой и суточной порции пищи ($H(3, N = 123) = 10,92491$, $p = 0,0121$). В группе пациентов с впервые выявленным

СД-1 определена значимая достоверная разница объема порции ($p < 0,05$) главным образом из-за избыточного калоража в рационе детей 1а, 2а ($p_{1а-2а} = 0,020638$) и 1б, 2б ($p_{1б-2б} = 0,0001$) подгрупп. Указанные аспекты более значимы в группе детей с положительными антителами к GAD. Установлен достоверно значимый фактор нарушения ежедневного суточного объема питания у детей 1б и 2б подгрупп ($p_{1б-2б} = 0,001381$).

Расчеты объемов употребленного молока матерью во время беременности и лактации показали, что критерий Краскела–Уоллиса ($H=43,4999$; $p=0,0001$) является высоко значимым. Это позволяет утверждать, что соответствующие показатели различных групп статистически значимо различаются между собой ($p < 0,0125$), а объем употребления коровьего молока матерью зависит от принадлежности пациентов к той или иной подгруппе. Объем употребления молока матерями детей 2а и 1а подгрупп (1000 мл/сут) в сравнении с 2б подгруппой (500 мл/сут) был в 2 раза выше ($p_{2а-2б} = 0,003197$; $p < 0,0125$), а при сравнении с подгруппами 2а и 1б (200 мл/сут) был в 5 раз выше ($p_{1а-1б} = 0,000004$; $p < 0,0125$), что отражает связь между объемом употребленного молока и наличием положительных антител к GAD у детей без признаков СД-1 (1а).

Изучение влияния ингредиентов на организм детей, находящихся на раннем искусственном вскармливании, как одного из факторов риска возникновения СД-1 продолжается [6]. По данным дневников питания, в течение первых трех месяцев жизни на искусственное вскармливание было переведено 84,6 % детей 1-й группы и 63,6 % детей 2-й группы (из них 19,6 и 25,5 % детей соответственно с первых дней жизни). Согласно данным пищевых дневников, треть всех об-

следованных детей питалась частично разведенным коровьим молоком (1: 2; 1: 3), что в 2–3 раза снижало количество основных ингредиентов рациона.

У обследованных детей, вскармливавшихся коровьим молоком, молочной манной кашей, показатели микроэлементов (кальций, фосфор) в сыворотке крови были несколько ниже, чем у детей, получающих высокоадаптированные смеси или грудное молоко, однако статистически значимой разницы в дефицитном состоянии микроэлементов в зависимости от вида вскармливания не установлено.

Анализ интеркорреляций показателей ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы), С-пептида, инсулина у детей 1-й и 2-й групп показал наличие высокой степени интеграции (количества статистически значимых связей) всех показателей, включенных в корреляционную структуру (таблица). Каждый из выбранных показателей имеет несколько связей, что свидетельствует о «хроническом» истощении островкового аппарата поджелудочной железы.

Для оценки достоверно значимой статистической характеристики нарушений инкреторной и экскреторной функций поджелудочной железы у детей проведено множественное и парное сравнение. Средний уровень амилазы в парном сравнении ($p_{1а-1б}$; $p_{2а-2б}$; $p_{1а-2а}$; $p_{1б-2б}$) не имел статистической достоверности. Показатель Краскела–Уоллиса был высоким у обследованных детей по уровню липазы ($H=9,6415$, $p=0,0219$) и инсулина ($H=25,1223$, $p=0,0000$) у детей 1-й и 2-й групп, но без антител к GAD и имел достоверно значимую разницу ($p_{1б-2б} < 0,05$), С-пептид в 1-й и 2-й группе с положительными антителами к GAD также был высоким ($H=12,2471$, $p=0,0066$), $p_{1а-2а} < 0,05$.

Статистические характеристики множественного и парного сравнения уровней ферментов, С-пептида и инсулина в сыворотке крови детей групп наблюдения

| Статистические критерии сравнения и уровень значимости | | Амилаза | Липаза | С-пептид | Инсулин |
|--|---|--------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| KW | H | 3,3265 | 9,6415 | 12,2471 | 25,1223 |
| | p | 0,3440 | 0,0219 | 0,0066 | 0,0000 |
| MW | p | $p_{1а-1б}=0,3117$ | $p_{1а-1б}=0,2100$ | $p_{1а-1б}=0,1021$ | $p_{1а-1б}=1,0000$ |
| | | $p_{2а-2б}=0,2037$ | $p_{2а-2б}=0,1860$ | $p_{2а-2б}=0,1284$ | $p_{2а-2б}=0,5177$ |
| | | $p_{1а-2а}=0,3854$ | $p_{1а-2а}=0,2030$ | $p_{1а-2а}=0,0101^*$ | $p_{1а-2а}=0,0633$ |
| | | $p_{1б-2б}=0,1664$ | $p_{1б-2б}=0,0097^*$ | $p_{1б-2б}=0,1829$ | $p_{1б-2б}=0,00025^*$ |

Примечание. * $p < 0,05$

Выводы

1. Дети раннего возраста от матерей с акушерским риском (самопроизвольный аборт в анамнезе, острые респираторные инфекции в 12–24 недели гестации, нерациональное питание во время беременности, наследственная отягощенность по СД 1-го и 2-го типов) имеют статистически значимый риск формирования СД 1-го типа в раннем возрасте.

2. Формирование СД 1-го типа в раннем возрасте у детей, родившихся с массой тела

менее 2500 г или более 4000 г, наблюдается в 2,3 раза чаще.

3. Анализ эпидемиологического анамнеза позволяет судить о повышении риска дебюта СД 1-го типа после перенесенных инфекционных заболеваний (ветряная оспа, краснуха)

4. Развитие СД 1-го типа у детей коррелирует с ненормированным к возрасту употреблением основных ингредиентов (жиров, белков, углеводов) и с нарушениями жировой и белковой нагрузки.

Литература

1. Атлас диабета IDF: www.idf.org/diabetesatlas. – 2013. – Р. 22–82.
2. Зелінська Н.Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2010 році / Н.Б.Зелінська, С.І. Осташко, Н.Г. Руденко. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17758>
3. Питерс-Хармел Э. Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур / пер. с англ. Н.А. Федоровой. – Москва: Практика, 2008. – 496 с.
4. Болотова Н.В. Значение преморбидных факторов и характера вскармливания в формировании метаболического синдрома у детей и подростков / Н.В. Болотова, С.В. Лазебникова, А.П. Аверьянов // Вопросы детской диетологии. – 2006. – № 6. – С. 5–8.
5. Факторы риска сахарного диабета. Дефицит инсулина. Режим доступа: <http://medicalplanet.su/Patfiz/182.html>
6. Особливості вигодовування дітей першого року життя в Україні та його вплив на частоту реакцій харчової гіперчутливості, захворюваність у дітей перших 2 років життя / С.Л. Няньковський, О.С. Ивахненко, Д.О. Добрянський та ін. // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 156–160.

О.П. Помазуновська**ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1-ГО ТИПУ У ДІТЕЙ РАНОГО ВІКУ**

Проаналізовано вплив епідеміологічних факторів під час вагітності, антропометричних даних на ризик розвитку цукрового діабету 1-го типу. Встановлено, що діти раннього віку від матерів з наявністю факторів акушерського ризику (мимовільний аборт в анамнезі, ГРІ в 12–24 тижні гестації, нераціональне харчування під час вагітності, спадкова обтяженість по ЦД 1-го і 2-го типів) мають статистично значущий ризик формування ЦД 1-го типу в ранньому віці. Особлива увага приділяється особливостям вигодовування дітей раннього віку. Встановлено, що розвиток ЦД 1-го типу у дітей корелює з ненормованим за віком вживанням основних інгредієнтів (жирів, білків, вуглеводів) і з порушеннями принципів раціональності жирового та білкового навантаження.

Ключові слова: діти, фактори ризику, штучне вигодовування, цукровий діабет 1-го типу.

Е.Р. Potazunovskaya**RISK FACTORS FOR TYPE 1 DIABETES IN YOUNG CHILDREN**

The article analyzes the impact of epidemiological factors during pregnancy, anthropometric data on the risk of developing type 1 diabetes. It was found that infants of mothers with risk factors of obstetric (miscarriage a history of ARI in the 12–24 weeks of gestation, poor nutrition during pregnancy, family history of diabetes types 1, 2 have a statistically significant risk of developing diabetes 1 an early age. Particular attention is paid, the peculiarities of feeding infants. It was found that the development of type 1 diabetes in children is correlated with non-standard to the age of consumption of basic nutrients (fats, proteins, carbohydrates) and violations of the principles of rationality and fat protein load.

Key words: children, risk factors, feeding, type 1 diabetes mellitus.

Поступила 30.11.15

УДК 613.24/.25-053.2-56.255-056.257

Т.В. Чайченко, Е.С. Рыбка, Н.Р. Бужинская

Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

В настоящее время скорость распространения ожирения такова, что заболевание приобретает эпидемический масштаб. В вопросах профилактики и лечения избыточной массы модификация стиля жизни является основным методом интервенций. Обследован 121 ребенок с нормальной (57 %) и избыточной (64 %) массой тела и установлено, что стиль питания и гидратация организма детей, независимо от показателя массы тела, не являются сбалансированными и не соответствуют современным рекомендациям относительно профилактики хронических заболеваний. Показано, что дети с избыточной массой тела имеют большее количество основных и промежуточных приемов пищи, склонны увеличивать интервал между последним основным приемом пищи и ночным сном и уменьшать таковой между сном и последним промежуточным приемом пищи. Также дети с избыточной массой тела достоверно чаще употребляют молочные продукты и отдают предпочтение хлебобулочным изделиям, при этом менее регулярно питаются мясными и рыбными блюдами, а также овощами и фруктами.

Ключевые слова: *избыточная масса тела, дети, стиль питания.*

Ожирение является непосредственной причиной формирования не только сердечно-сосудистых, но и респираторных, гастроинтестинальных, неврологических, ортопедических проблем, а также канцерогенеза. Комбинация соматических и психологических проблем существенно снижает качество жизни и социальной адаптации [1].

По данным ВОЗ, число детей с ожирением в возрасте до 5 лет увеличилось с 32 млн в 1990 г. до 42 млн в 2013 г. Подавляющее большинство детей с избыточным весом или ожирением живут в развивающихся странах, где темпы прироста таковых на 30 % выше, чем в развитых странах. При сохраняющейся тенденции число детей с избыточной массой увеличится до 70 млн к 2025 г. Таким образом, скорость распространения ожирения приняла эпидемический масштаб. В то же время основной особенностью данной эпидемии является ее предупреждаемость [1], а интервенции по усовершенствованию стиля жизни детей приводят к коррекции метаболических показателей и редукации кардиоваскулярного риска [2].

Согласно заключению комиссии ВОЗ по прекращению детского ожирения, основными профилактическими и интервенционными

мероприятиями являются сбалансированное здоровое питание и повышение уровня физической активности [3]. Изменение стиля питания может прервать цепь формирования ожирения от поколения до поколения [4].

По классификации Всемирного банка Украина относится к странам со средненизким уровнем дохода, а детское население относится к группе повышенного социального риска по формированию избытка массы. При этом данных о характере питания детей на современном этапе немного, что обуславливает необходимость изучения особенностей питания детей с нормальной и избыточной массой тела для определения стратегии немедикаментозного воздействия на последних.

Цель исследования – усовершенствование способов коррекции стиля питания детей с избыточной массой тела с учетом современных нутриционных тенденций в популяции.

Материал и методы. Обследован 121 ребенок, из которых 81 мальчик и 40 девочек, с проведением антропометрического исследования и анкетирования с использованием оригинальных опросников. Дети разделены на две группы согласно показателю индекса массы тела. В 1-ю группу вошло 57 детей с нормальной массой тела (индекс массы тела

© Т.В. Чайченко, Е.С. Рыбка, Н.Р. Бужинская, 2015

в диапазоне 15–85 перцентилей, что соответствует ± 1 Z-score). Во 2-ю группу вошло 64 ребенка с избыточной массой тела (индекс массы тела более 85 перцентилей, $+1$ Z-score). Анализ результатов тестирования проводился с использованием стандартных методов статистики. Количественные переменные были описаны как средние \pm стандартное отклонение (СО), качественные переменные описаны в процентах. Различия между независимыми группами определяли с использованием ANOVA, теста Манна–Уитни. р-значения двусторонние, результаты $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты и их обсуждение. Группы сбалансированы по количеству детей, гендерной представленности и возрасту респондентов, что нивелирует соответствующие различия (табл. 1).

межуточных. С другой стороны, дети с избытком массы ложатся спать позднее. Этот факт сам по себе является фактором риска формирования избытка массы у детей [6, 7].

Выделяют пять основных групп пищевых продуктов: зерновые, овощи, фрукты, молочные, мясные (рыбные). Согласно современным представлениям о сбалансированном питании каждый основной прием пищи должен включать в себя все пять групп. В 2014 г. Американская кардиологическая ассоциация опубликовала диетические рекомендации для детей и подростков, направленные на поддержание сердечно-сосудистого здоровья [8].

Анализ особенностей употребления отдельных групп пищевых продуктов детьми с нормальной и избыточной массой тела показал, что на каждый прием пищи дети употребляют продукты из 2–3 групп (табл. 2).

Таблица 1. Базовая характеристика групп

| Параметры | Нормальная масса (1-я группа) | Избыточная масса (2-я группа) | p |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| Число детей | 57 | 64 | 0,37 |
| % мальчиков | 43 | 38 | 0,16 |
| Возраст, лет | 13,86 \pm 2,14 | 13,23 \pm 2,86 | 0,17 |
| Число приемов пищи | 4,02 \pm 1,01 | 4,83 \pm 1,46 | 0,0006 |
| Число «перекусов» между основными приемами пищи | 1,96 \pm 0,81 | 2,41 \pm 0,87 | 0,0012 |
| Последний основной прием пищи, ч | 19,63 \pm 2,17 | 19,05 \pm 2,06 | 0,68 |
| Интервал между последним основным приемом пищи и сном, ч | 2,99 \pm 1,84 | 3,5 \pm 1,41 | 0,007 |
| Интервал между последним любым приемом пищи и сном, ч | 2,05 \pm 1,15 | 1,25 \pm 0,57 | < 0,001 |
| Ночной сон, ч | 8,36 \pm 1,26 | 8,23 \pm 1,47 | 0,23 |

Установлено, что число как основных, так и дополнительных приемов пищи достоверно больше в группе с избыточной массой тела, что вполне согласуется с данными [5].

Обращает на себя внимание, что время последнего приема пищи (порядка 19 ч) достоверно не различается в группах, равно как и длительность сна. В то же время интервал между последним основным приемом пищи и временем отхода ко сну больше в группе детей с избыточной массой тела. При этом интервал между последним любым приемом пищи (независимо от того, основной он или дополнительный) оказывается короче при избыточной массе тела.

Полученные данные отражают тенденции к увеличению интервала между последним основным приемом пищи и ночным сном, что «компенсируется» за счет более поздних про-

Молочные продукты в ежедневном рационе содержатся у 54,4 % детей, причем более двух раз их употребляют лишь дети с избыточной массой тела. Среди них же достоверно ниже процент тех, у кого молочное в рационе присутствует нерегулярно.

Мясные изделия и рыба присутствуют в ежедневном меню у 72,4 % опрошенных, причем лишь половина употребляет их более двух раз в сутки. Обращает на себя внимание тот факт, что нерегулярное использование мясных изделий присуще именно детям с избыточной массой тела.

Овощи и фрукты необходимо включать в каждый прием пищи согласно приведенным выше рекомендациям. В то же время лишь 30,7 % детей получают овощи ежедневно дважды, а дети с избыточной массой питаются ими либо нерегулярно, либо не более

Таблица 2. Особенности употребления отдельных групп пищевых продуктов детьми с нормальной и избыточной массой тела (в %)

| Группы пищевых продуктов | Всего, n=121 | Нормальная масса (1-я группа), n=57 | Избыточная масса (2-я группа), n=64 | P |
|------------------------------|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Молочное | | | | |
| ежедневно 1–2 раза | 36,2 | 54,3 | 45,7 | 0,34 |
| ежедневно >2 раз | 18,2 | 0 | 100 | <0,01 |
| нерегулярно | 45,6 | 89,6 | 10,4 | <0,01 |
| Мясо или рыба | | | | |
| ежедневно 1 раз | 32,3 | 48,8 | 51,2 | 0,79 |
| ежедневно 2 раза | 40,1 | 49,0 | 51,0 | 0,80 |
| нерегулярно | 27,6 | 37,1 | 62,9 | 0,004 |
| Овощи | | | | |
| ежедневно 1 раз | 54,0 | 46,4 | 53,6 | 0,43 |
| ежедневно 2 раза | 30,7 | 64,1 | 35,9 | 0,002 |
| нерегулярно | 15,3 | 0 | 100 | <0,01 |
| Фрукты | | | | |
| не зависит от приема пищи | 42,5 | 44,4 | 55,6 | 0,21 |
| заменяют основной прием пищи | 14,2 | 16,6 | 83,4 | <0,01 |
| ежедневно на перекус | 43,3 | 49,1 | 50,9 | 0,84 |
| Хлеб | | | | |
| предпочтение белому | 63 | 57,5 | 42,5 | 0,09 |
| мучные изделия на перекусы | 65,3 | 40,9 | 59,1 | 0,04 |

одного раза в сутки. Употребление фруктов также не соответствует современным требованиям ни с точки зрения количества, ни с точки зрения распределения между приемами пищи. Отмечена тенденция у детей с избыточной массой тела использовать фрукты вместо основных групп пищевых продуктов.

Что касается хлебобулочных изделий, то 63 % детей отдают предпочтение белому хлебу, причем 30 % употребляют его при каждом приеме пищи в количестве 3–4 куска. Промежуточный прием пищи у 65,3 % детей состоит из мучных изделий с достоверной разницей в пользу детей с избыточной массой тела. Поскольку еще 12,5 % детей в промежуточные приемы пищи склонны получать шоколад, ситуация с «перекусами» выглядит еще менее благоприятно.

Адекватная гидратация является жизненно необходимой для поддержания здоровья и

благополучия. Согласно данным доказательной медицины, низкое потребление воды или умеренное обезвоживание может быть связано с риском развития хронических заболеваний. По данным ВОЗ, 61 % детей, а также 77 % мальчиков и 72 % девочек подросткового возраста находятся в зоне риска недостаточного приема жидкости. Таким образом, точные оценки ее поступления имеют важное прогностическое значение.

Анализ питьевого режима у обследованных подростков показал, что количество выпиваемой жидкости в сутки достоверно больше у детей с избыточной массой тела (табл. 3). Дети в обеих группах в равной мере отдают предпочтение употреблению чая или кофе и соков или компотов. При этом обращает на себя внимание тот факт, что общее потребление жидкости не соответствует норме потребления для данного возраста как по

Таблица 3. Особенности питьевого режима детей с нормальной и избыточной массой тела (в %)

| Питьевой режим | Всего n=121 | Нормальная масса (1-я группа), n=57 | Избыточная масса (2-я группа), n=64 | P |
|---------------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Количество жидкости в сутки, л | | 1,74±0,48 | 1,88±0,36 | 0,03 |
| до 1 | 14,9 | 100 | 0 | <0,01 |
| 1–1,5 | 67,7 | 22,1 | 77,9 | <0,01 |
| 1,5–2,0 | 17,4 | 50 | 50 | 1,000 |
| Преимущественно соки и компоты | 49,6 | 55,5 | 44,5 | 0,22 |
| Преимущественно чай, кофе | 50,4 | 53,1 | 46,9 | 0,49 |

количеству (ниже), так и качественному составу. Также ни один из детей в питьевых предпочтениях не указал чистую воду. Таким образом, дети из обеих групп относятся к группе риска по неадекватной гидрации согласно рекомендациям EFSA [9].

Выводы

1. Питание и гидрация детей, независимо от показателя массы тела, не являются сбалансированными и не соответствуют современным требованиям.

2. Дети не употребляют достаточного количества овощей и фруктов, мяса и молочных продуктов, во время промежуточных приемов

пищи преимущественно используют хлебобулочные изделия либо шоколад.

3. Дети с избыточной массой тела имеют большее количество основных и промежуточных приемов пищи, а также склонны увеличивать интервал между последним основным приемом пищи и ночным сном и уменьшать таковой между сном и последним промежуточным приемом.

4. Дети с избыточной массой тела злоупотребляют молочными продуктами и хлебобулочными изделиями, при этом менее регулярно питаются мясными и рыбными блюдами, а также овощами и фруктами.

Литература

1. WHO fact sheet № 311, 2015 jan. Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> - 2

2. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis / M. Ho, S.P. Garnett, L. Baur et al. – Pediatrics. – 2012 Dec. – Vol. 130 (6). – e1647–e1671.

3. Interim report of the Commission on Ending Childhood Obesity. World Health Organization 2015. Available from URL: <http://www.who.int/end-childhood-obesity/commission-ending-childhood-obesity-interim-report.pdf?ua=1>

4. Increased Intake of Foods with High Nutrient Density Can Help to Break the Intergenerational Cycle of Malnutrition and Obesity / B. Troesch, H.K. Biesalski, R. Bos et al. // Nutrients. – 2015 Jul. – Vol. 21, № 7 (7). – P. 6016–6037. doi: 10.3390/nu7075266

5. *Ostrowska L.* Dietary habits as an environmental factor of overweight and obesity / L. Ostrowska, J. Karczewski, J. Szwarz // *RoczPanstwZakIHig.* – 2007. – Vol. 58 (1). – P. 307–313.

6. Sleep duration or bedtime? Exploring the association between sleep timing behaviour, diet and BMI in children and adolescents / R. Golley, C. Maher, L. Matricciani, T. Olds // *Int J. Obes.* – 2013. – Vol. 37 (4). – P. 546–551.

7. Sleep patterns and obesity in childhood / A.L. Miller, J.C. Lumeng, M.K. LeBourgeois // *Currentopinioninendocrinology, diabetes, andobesity.* – 2015. – Vol. 22 (1). – P. 41–47. doi:10.1097/MED.000000000000125

8. Dietary Recommendations for Healthy Children. The American Heart Association Scientific Position, 2014. Available from URL: http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/Dietary-Recommendations-for-Healthy-Children_UCM_303886_Article.jsp

9. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on Dietary reference values for water. *EFSAJournal.* – 2010; 8:1459-1507. doi:10.2903/j.efsa.2010.1459

Т.В. Чайченко, О.С. Рибка, Н.Р. Бужинська

ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ З НОРМАЛЬНОЮ І НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

В даний час швидкість поширення ожиріння така, що захворювання набуває епідемічного масштабу. Встановлено, що в питаннях профілактики і лікування надлишкової маси модифікація стилю життя є основним методом інтервенцій. Обстежено 121 дитину з нормальною (57 %) і надлишковою (64 %) масою тіла та встановлено, що стиль харчування та гідратії дітей незалежно від показника маси тіла не є збалансованим і не відповідає сучасним рекомендаціям щодо профілактики хронічних захворювань. Показано, що діти з надмірною масою тіла мають більшу кількість основних і проміжних прийомів їжі, схильні збільшувати інтервал між останнім основним прийомом їжі та нічним сном та зменшувати такий між сном і останнім проміжним прийомом їжі. Також діти з надмірною масою тіла достовірно частіше вживають молочні продукти і віддають перевагу хлібобулочним виробам, при цьому менш регулярно харчуючись м'ясними та рибними стравами, а також овочами і фруктами.

Ключові слова: надлишкова маса тіла, діти, стиль харчування.

T.V. Chaychenko, E.S. Rybka, N.R. Buzhinskaya

NUTRITIONAL PECULIARITIES OF CHILDREN WITH NORMAL AND EXCESSIVE BODY MASS

The lifestyle modification is the main method of individual intervention. We examined 121 children with normal (57%) and excessive (64%) weight. It was revealed that style of food intake and hydration in children are not dependent on BMI and does not meet the current recommendations regarding the prevention of chronic diseases. It was found that overweight children have a greater number of main meals and snacks, prone to consume snacks before bed. They often eat dairy and bakery habits with less regular eating meat, fish, fruits and vegetables.

Key words: *overweight, children, eating patterns.*

Поступила 30.11.15

ДЕРМАТОЛОГІЯ

УДК 616.517-72-002-073.65-71

Я.Ф. Кутасевич*, **И.А. Олейник***, **А.А. Гаврилюк***, **П.Н. Замятин** *****,
К.В. Дубровский**

*ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г. Харьков

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

***Харьковский национальный медицинский университет

ВОЗМОЖНОСТИ ДИСТАНЦИОННОЙ ТЕРМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АРТРОПАТИЧЕСКОГО ПСОРИАЗА

В статье обосновывается применение дистанционной термографии как метода диагностики активности артропатического псориаза. Данные исследования показывают, что термографическая картина позволяет определить субклиническое воспаление при отсутствии характерных клинико-лабораторных данных на доклиническом этапе и судить о степени местной активности воспаления в суставах и периартикулярных тканях у больных артропатическим псориазом, что дает возможность назначения адекватной терапии.

Ключевые слова: артропатический псориаз, дистанционная термография, воспаление, активность суставного синдрома, температурный градиент.

Артропатический псориаз – одна из тяжелых форм псориаза, плохо поддается терапии и является ведущим фактором риска инвалидности в зрелом, трудоспособном возрасте приблизительно у 15 % больных [1]. В настоящее время доказано, что при артропатическом псориазе выделяют следующие формы: псориапатический артрит, сопровождающийся преобладанием воспалительных проявлений в соединительной ткани (бурсит, энтезит, тендовагинит, лигаментит); псориапатический остеоартроз, сопровождающийся преобладанием дегенеративно-дистрофических проявлений в соединительной ткани (лигаментоз); смешанные (псориапатический артрит и псориапатический артроз), которые сопровождаются воспалительными и дегенеративно-дистрофическими проявлениями в соединительной ткани; псориапатическая артропатия [1].

Одним из классических признаков воспаления является повышение температуры выше среднефизиологического уровня, измерение которой лежит в основе термодиагностики [2–4]. Инфракрасная дистанционная

термография является одним из современных методов регистрации температуры обследуемой области. Это метод измерения и визуализации естественного теплового излучения тела человека невидимой инфракрасной области электромагнитного спектра. Инфракрасное излучение различных участков поверхности тела человека определяется тремя факторами: особенностями васкуляризации поверхностных тканей, уровнем метаболических процессов в них и различиями теплопроводности [2–7]. Термография позволяет уточнить локализацию функциональных изменений, активность процесса и его распространенность, а также характер изменений – воспаление, нарушение микроциркуляции, злокачественность. Инфракрасная дистанционная термография объективно выявляет активные участки повышения либо понижения локальной температуры как в доклинической стадии заболевания, так и на стадии выраженных изменений [2–4, 6–8]. Также следует отметить следующие преимущества инфракрасной дистанционной термографии: объективность, неинвазивность, бес-

© Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, А.А. Гаврилюк и др., 2015

контактность, абсолютная безвредность и безопасность для врача и пациента, абсолютное отсутствие противопоказаний, низкая стоимость, возможность многократного обследования одного и того же пациента и его диспансерного наблюдения [3, 4, 6–8]. Внедрение инфракрасной дистанционной термографии в клиническую практику позволило расширить возможности инструментальной диагностики заболеваний костно-суставной системы.

Цель исследования – изучение активности воспаления в суставах у больных артропатическим псориазом с помощью метода дистанционной термографии.

Материал и методы. Проведено термографическое обследование 55 больных с артропатическим псориазом в возрасте от 18 до 65 лет, среди них было 34 (62 %) мужчины и 21 (38 %) женщина. Больные были распределены на три группы в зависимости от степени активности заболевания: в 1-ю группу вошли 20 (36 %) больных с I (минимальной) степенью активности, во 2-ю группу – 22 (40 %) пациента со II (средней) степенью активности, в 3-ю группу – 11 (20 %) больных с III (максимальной) степенью активности. Четвертую группу составили два больных (4 %) с отсутствием клинических проявлений и начальными признаками артропатического псориаза при рентгенологическом обследовании.

Термографическое обследование суставов и периартикулярных тканей проводилось с использованием матричного тепловизора марки ТК-1, произведенного в Физико-техническом институте низких температур им. Б.И. Веркина НАН Украины (г. Харьков) – современного профессионального тепловизионного программно-аппаратурного комплекса. Спектральный диапазон 8–14 мкм. Диапазон измеряемых температур от -40 до +2000 °C, чувствительность менее 0,1 °C.

Перед проведением обследования проводилась короткая подготовка больного, предусматривающая: запрет курения за 4 часа до проведения обследования, отмену лекарственных средств, влияющих на кровообращение и метаболические процессы, также отсутствие на поверхности тела пациента каких-либо косметических средств и мазей. В помещении, где проводится обследование, должна поддерживаться постоянная температура воздуха в пределах 25 °C и влажность 55–65 %. До начала исследования па-

циент проходит температурную адаптацию в помещении в течение 20–30 минут [2, 3, 8].

После получения серии термограмм обследуемых областей проводился их качественный (общий обзор и изучение участков гипер- и гипотермии) и количественный (определение температурного градиента исследуемой области в сравнении с окружающими тканями или симметричным участком – термоасимметрия) анализ [2–4, 6–8].

Полученные данные статистически обработали. Применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), среднего квадратичного отклонения (σ). Степень достоверности различия показателей определяли с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При дистанционной термографии в проекции суставов и периартикулярных тканей у больных артропатическим псориазом температурный градиент (разница температур исследуемой области по сравнению с окружающими тканями или симметричным участком) варьировал от 0,9 до 10,7 °C, составив в среднем $(3,16 \pm 0,22)$ °C. Диагностическое значение имеет температурный градиент больше 0,6 °C [4]. Достоверно установлено с вероятностью безошибочного прогноза $p=95\%$, что температурный градиент у больных с I степенью активности колеблется в пределах 1,9–2,6 °C, у больных со II степенью активности – 2,61–3,5 °C и у пациентов с III степенью – 3,52–6,44 °C. Температурный градиент 0,6–1,8 °C соответствует субклиническому воспалению, что было установлено у больных 4-й группы. Таким образом, в среднем по группам температурный градиент распределился следующим образом: у больных 1-й группы – $(2,26 \pm 0,17)$ °C, 2-й – $(3,03 \pm 0,23)$ °C, 3-й – $(4,98 \pm 0,73)$ °C и 4-й группы – $(1,2 \pm 0,6)$ °C. Данный показатель возрастал с увеличением степени активности суставного синдрома.

Итак, при обследовании больных артропатическим псориазом с использованием метода дистанционной термографии была выявлена прямая зависимость между температурным градиентом в проекции пораженных суставов и периартикулярных тканей и степенью активности заболевания.

Таким образом, термографическая картина позволяет определить субклиническое воспаление при отсутствии характерных клинико-лабораторных данных на доклиничес-

ком етапі і судити про ступінь місцевої активності запалення в суглобах і періартикулярних тканинах у хворих на артропатичний псоріаз, що дає можливість призначення адекватної терапії.

Висновки

1. У хворих на артропатичний псоріаз достовірно встановлено наступні значення температурного градієнта в залежності від ступеня активності суглобового синдрому: с I ступенем активності – $(2,26 \pm 0,17)^\circ\text{C}$, с II ступенем – $(3,03 \pm 0,23)^\circ\text{C}$ і с III ступенем активності – $(4,98 \pm 0,73)^\circ\text{C}$.

Література

1. Кутасевич Я.Ф. Імуносупресивна терапія хворих на артропатичний псоріаз: Методичні рекомендації / Я.Ф. Кутасевич, І.А. Олейник. – К., 2011. – 19 с.
2. Комп'ютерна термодіагностика / А.Ф. Возіанов, Л.Г. Розенфельд, Н.Н. Колотилів і др. – К., 1993. – 152 с.
3. Іваницький Г.Р. Сучасне матричне тепловізювання в біомедицині / Г.Р. Іваницький // Успіхи фізических наук. – 2006. – Т. 176, № 12. – С. 1293–1320.
4. Камзілова О.А. Тепловізювання в оцінці ефективності відновлювальних заходів у ревматології / О.А. Камзілова // Вестник нових медических технологій. Електронний журнал. – 2013. – № 1. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4591.pdf>
5. Вайнер Б.Г. Медическе тепловізювання високого розрешення: нові можливості / Б.Г. Вайнер // Врач. – 1999. – № 2. – С. 25–27.
6. Ammer K. Thermology 2003 – A computer-assisted literature survey with a focus on nonmedical applications of thermal imaging / K. Ammer // Thermology International. – 2004. – Vol. 14, № 1. – P. 5–36.
7. A computer tool for the fusion and visualization of thermal and magnetic resonance images / G.L. Bichinho, M.A. Gariba, I.J. Sances et al. // J. Digit. Imaging. – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 527–534.
8. Дистанційний інфрачервоний термограф з матричним фотоприймачем та досвід його використання у клінічній лікарні / Л.Г. Розенфельд, Є.Ф. Венгер, Т.В. Лобода та ін. // Український радіологічний журнал. – 2006. – № 14. – С. 450–456.

Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, О.А. Гаврилюк, П.М. Замятін, К.В. Дубровський МОЖЛИВОСТІ ДИСТАНЦІЙНОЇ ТЕРМОГРАФІЇ В КОМПЛЕКСНІЙ ДІАГНОСТИЦІ АРТРОПАТИЧНОГО ПСОРИАЗУ

У статті обґрунтовується застосування дистанційної термографії як методу діагностики активності артропатичного псоріазу. Дані дослідження показують, що термографічна картина дозволяє визначити субклінічне запалення при відсутності характерних клініко-лабораторних даних на доклінічному етапі та судити про ступінь місцевої активності запалення в суглобах і періартикулярних тканинах у хворих на артропатичний псоріаз, що дає можливість призначення адекватної терапії.

Ключові слова: артропатичний псоріаз, дистанційна термографія, запалення, активність суглобового синдрому, температурний градієнт.

Ya.F. Kutasevych, I.O. Oliinyk, O.A. Gavrylyuk, P.M. Zamyatin, K.V. Dubrovsky THE POSSIBILITY OF REMOTE THERMOGRAPHY IN COMPLEX DIAGNOSTICS ARTHROPATHIC PSORIASIS

The use of remote thermography as a method of diagnostics of activity of arthropatic psoriasis in article is rationale. These studies show that the thermographic picture allows to determine subclinical inflammation in the absence of specific clinical and laboratory data at the preclinical stage and to view about the degree of local activity of inflammation in the joints and periarticular tissues in patients with arthropatic psoriasis. It is allows to appoint of adequate therapy.

Key words: arthropatic psoriasis, remote thermography, inflammation, activity of articular syndrome, temperature gradient.

Поступила 27.11.15

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЯ

УДК 612.087.1.616-079.4

В.В. Криничко, В.О. Коршняк*****Центр психотерапевтичної реабілітації, м. Харків****ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків***НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПРОГРАМОВАНОЇ
СЕНСОРНОЇ ДЕПРИВАЦІЇ**

Вивчено роль сенсорних систем в життєдіяльності людини. Показано, що при сенсорній депривації повністю знімається вплив гравітаційного гідростатичного тиску крові, зменшується навантаження на м'язово-кістковий апарат, відбувається відновлення збалансованості симпатичного й парасимпатичного відділів вегетативної системи. Завдяки такій переналадці зменшується вироблення нейрогормонів і посилюється активність «автономної терапевтичної системи», що закріплюється психотерапевтичною програмою. Зняття стресового фактора послаблює нейром'язовий замок і сприяє розриванню «порочного кола».

Ключові слова: *хворі з астеноневротичними розладами, зовнішні подразники, психоемоційний стан, зняття стресового фактора.*

Існування і життя будь-якого організму передбачає, перш за все, вирішення двох проблем: перша – пристосування до навколишнього середовища (адаптація); друга – збереження оптимальних параметрів біохімічних, фізіологічних та інших механізмів у межах великої відкритої системи, якою є організм [1]. Для вирішення цих проблем людському організму потрібно надходження інформації про зміни навколишнього середовища, про внутрішній стан самого організму та обробку цієї інформації.

Людина постійно сприймає різні зовнішні подразники: це звукові та шумові ефекти, зміна температурних показників середовища, коливання атмосферного тиску, електромагнітного поля, вологості повітря, зміни освітленості, різні нюхові та смакові відчуття.

Для людини життєво необхідним супроводженням є взаємодія з навколишнім середовищем, яке обумовлює оптимізацію дійства – психоемоційну оцінку значення подій і явищ, з якими він зіштовхується. Саме психоемоційний стан особистості і є тим механізмом, який приймає участь завдяки активації функціональних систем мозку у формуванні та оцінці ефективності реакцій при-

стосування до змін навколишнього середовища [2–4].

Лімбічною системою мозку, асоціативними зонами кори, сенсорними таламічними ядрами, базолатеральними й мигдалеподібними тілами, гіпокампом, гіпоталамусом та іншими регулюється психоемоційна активність людини [5]. Дія надзвичайних подразників впливає на синхронність і збалансованість активності цих структур, тобто стрес правильніше було б розглядати як стан дисбалансу, тобто руйнування рівноваги внутрішніх процесів, яке порушує гомеостаз [4].

Зменшення інформаційного навантаження в умовах стресу повинно впливати на стан регуляторних процесів і, перш за все, на збалансованість діяльності структур мозку, що сприятливо діє на формування адапційних реакцій. Однією з технологій інформаційного розвантаження є методика програмованої сенсорної депривації.

Раніше нами було встановлено що застосування методу сенсорної депривації по відношенню до хворих з астеноневротичними розладами суттєво покращує збалансованість дії надсегментарних структур вегетативної нервової системи, що проявлялося в багато-

разовому збільшенні випадків ейтонії (за індексом Кердо й хвилинним об'ємом крові) і випадків нормальної вегетативної реактивності серед пролікованих хворих [6, 7]. Тобто мало місце відновлення функціональних систем глибинних структур, що входять до надсегментарних відділів вегетативної нервової системи.

Для з'ясування лікувального впливу сенсорної депривації потрібно більш детально розглянути основні механізми діяльності сенсорних, регулюючих систем головного мозку, їх взаємодію та зв'язок з діяльністю вищих (коркових) функціональних систем ЦНС. Відомі частини сенсорних систем включають такі компоненти: 1) детектори стимулу – спеціалізовані рецепторні нейрони; 2) первинний приймальний центр, куди сходиться вся інформація від групи детекторних блоків; 3) один або декілька вторинних сприймаючих і інтегруючих центрів, що одержують інформацію від первинних сприймаючих центрів [8].

Сенсорна система починає діяти тільки тоді, коли із навколишнього середовища поступає стимул або подразник, чутливими нейронами сприймається та передається інформація на первинні сенсорні рецептори. Первинні рецептори збуджують фізичні фактори (світло, тепло, тиск) і перетворюють їх у сенсорні стимули, які підлягають подальшій переробці нервовою системою. Нервові імпульси передаються по сенсорних шляхах до сприймаючого центру, який відповідає за даний вид відчуттів. Як тільки імпульси досягли первинної зони переробки, із деталей сенсорних імпульсів витягується інформація.

В подальших інтегративних центрах сенсорної системи може додаватися інформація з інших джерел відчуттів, а також інформація пам'яті про подібний досвід. Сукупний характер і значення того, що людина відчуває, закріплюються в результаті усвідомленої ідентифікації, яку ми називаємо сприйняттям [9, 10].

В класичній нейрофізіології виділяють п'ять видів «відчуттів»: нюх, зір, слух, смак та дотик. Тепер стали виділяти декілька допоміжних – відчуття температури та рівноваги. Всі п'ять класичних відчуттів людини відносять до екстерорецепції. Потрібно відмітити, що сенсорні органи розподіляють на три групи: 1-ша – органи і рецептори, що стимулюються навколишнім середовищем, – вони відносяться до екстерорецепторів;

2-га – органи, що визначають довжину м'язів, натяг сухожиль та інші параметри положення рухів тіла – пропріорецептори, до цієї групи можна також віднести вестибулярний апарат; 3-тя – сенсорна інформація, яка йде від внутрішніх органів, – інтерорецептори [11].

Всі сенсорні системи зав'язані з неспецифічними нейронними групами та шляхами, до яких надходять сигнали від декількох із цих систем відразу. Важлива неспецифічна система локалізована в зоні ретикулярних ядер стовбура і таламуса (ретикулярна формація) і відповідає за інтеграцію сенсорної картини середовища та обумовлена стимулами модифікації поведінки [12], впливає на оптимізацію співвідношення моторних, рухових процесів, які повинні синхронно, чітко взаємодіяти один з одним.

Окрім того, до ЦНС надходить інформація із середини організму завдяки вісцерорецепторам, що інформують про показники нашого внутрішнього стану (рівень кисню, зміни ритму роботи серця, наповнення або випорожнення травного тракту), та пропріорецепторам, які дають можливість слідкувати за положенням тіла відносно горизонтальної площини, за положенням і рухами наших суглобів [11, 13]. Більшість отриманої сенсорної інформації не усвідомлюється. Це пов'язано з тим, що вона потрібна для здійснення багатьох регуляторних процесів, які коригують миттєві порушення гомеостазу.

Пропріорецепція на дотик сприяє координації рухів, терморецепція – автоматичній регуляції температури тіла; дихання – термоцепція на основі інформації про вміст газів у крові; больові стимули автоматично активують захисні реакції. Інтеграція різних складових сенсорно, що надходить від шкіри та суглобів, складає наше суб'єктивне враження про власне тіло як єдине ціле [9]. Властивість відчувати і рухатися – це дві основні властивості живих організмів від самих простих до самих складних. Складна механіка сенсорної та моторної систем базується на синхронізації та збалансованості багатьох взаємозв'язаних процесів, що спільно здійснюють ряд послідовних актів.

Мозок послідовно аналізує сенсорну інформацію, що надходить, формує програму, що керує тілом для здійснення оптимальної корекції поведінки (вкритися від спеки, дощу і т. д.) Контроль з боку кори мозку інформації, що надходить до нього, здійснюється в наступному алгоритмі. Сенсорна інформація

сприймається первинною корою скроневої долі, що сумісно з запрограмованою та запланованою інформацією формує образ, яким забезпечує формування програми реакцій. Водночас завдяки наявності кортикофугальних зв'язків кора мозку впливає на переробку інформації в підкіркових вузлах (таламус, мембрана, лімбічна система, ретикулярна формація), що обумовлює тісний зв'язок сенсорних і рухових механізмів [14].

Ретикулярна формація виконує наступні функції: 1) регуляція збудливості кори мозку: рівня усвідомлення стимулів і реакцій; 2) надання афективно-емоційних аспектів сенсорним стимулам, особливо больовим, за рахунок передачі аферентної інформації до лімбічної системи; 3) регуляція життєво важливих рефлексів (кровообігу, дихання, ковтання, кашлю, чхання), які потребують декількох аферентних і еферентних систем; 4) регуляція пози і цілеспрямованості рухів.

Але ретикулярній формації властива ще одна функція – вибіркова або селективна увага, яка визначає, чи відреагуємо ми на внутрішній або зовнішній стимул посиленою або послабленою реакцією. Питання взаємовідношення інтенсивності сенсорного потоку та діяльності ретикулярної формації були підняті Г. Джейкобсом, Р. Хейлброннером та Дж. Стенді, які в експерименті встановили, що 10 сеансів по 45 хвилин сенсорної депривації обумовлюють багаторазове зменшення м'язового напруження, суттєве зменшення артеріального тиску [15]. При цьому вони фіксували зниження електричної активності в ретикулярній формації. Вони вважають, що зменшення кількості стимулів, які надходять до ретикулярної формації, призводить до зменшення потоку імпульсації в корі півкуль головного мозку, що, у свою чергу, знижує регулювальний вплив на субкортикальні ділянки, перш за все на ядра гіпоталамуса.

Зменшення подразнень від механорецепторів знижує кількість імпульсів від них до дорсального гіпоталамуса, гіпоталамо-гіпофізарної системи, ретикулярної формації, що в останній обумовлює ослаблення її висхідного рівня кірково-підкіркових взаємовідношень у вигляді зниження тону та зменшення гальмівного впливу на підкіркові структури [1]. Відтворення сенсорної депривації з використанням штучної невагомості здійснює лікувальний вплив і за рахунок змін у вестибулярній системі.

В реалізації швидкої компенсації порушень діяльності вестибулярного апарату основні механізми адаптації спрямовані на відновлення адекватного співвідношення аферентної імпульсації, що надходить до ЦНС з вестибулярної та інших сенсорних систем. Збільшення потоку аферентації від вестибулярного апарату при рухах повинно сприяти посиленню гальмівних впливів клітин Пуркінє і певних вестибулярних ядер на рецепторний апарат лабіринту, що обумовлює розвиток пристосувальних процесів в інших сенсорних системах, які направлені на встановлення адекватного співвідношення аферентації у вестибулярній системі [3]. Наведене обґрунтовує можливість і доцільність регуляції аферентної та еферентної імпульсації, зменшення збудження підкіркових структур мозку із застосуванням сенсорної депривації.

Під час сенсорної депривації в умовах спеціалізованої камери з організму пацієнта майже повністю знімається вплив гідростатичного тиску його крові, кровонаповнення ніг при цьому зменшується на 15 %, а кровопостачання мозку збільшується на 20 %. Зменшується навантаження на м'язово-кістковий апарат, а це призводить до зменшення потоку аферентної імпульсації і потреб у підвищеній імпульсації центрів керування енергопродукцією [13]. Зменшення загальної пропріоцептивної імпульсації від кістково-м'язової системи організму [15] впливає на відновлення діяльності окремих м'язових сегментів в організмі. Згідно досліджень стану людини, яка перебуває у невагомості, доведено, що перебування в таких умовах активує діяльність парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи та зменшує тонус її симпатичного відділу [5].

При сенсорній депривації спостерігали відновлення збалансованості діяльності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи [6, 7]. Оскільки при цьому людина перебуває у стані психоемоціональної релаксації, можна вважати, що навантаження периферійної імпульсації на лімбічну систему може знижувати в ній синтез гормонів, медіаторів стресу (адреналін, кортизол, АКТГ, норадреналін) та підвищує утворення ендорфінів, тобто сенсорна депривація сприяє відходу свідомості від стресу або хвороби.

Для пояснення отриманого позитивного ефекту застосування сенсорної депривації

в медичній практиці належить звернутися до поняття гомеостаз. Гомеостаз – це підтримка постійних (оптимальних) показників активності процесів і станів в організмі людини, необхідних для результативної і стабільної його життєдіяльності, тобто це процес постійної перебудови функціональної активності різних систем і реакцій відповідно до умов зовнішнього середовища, які змінюються. Зовнішні стимули постійно зміщують баланс, для відновлення і збереження якого організму потрібно використовувати енергетичні та інші ресурси, що він здійснює переважно за рахунок активації вегетативної системи. Але коли людина перебуває в умовах зменшеного потоку сенсорної імпульсації, її розум і тіло, як єдина система, «занурюються» у стан, в якому вона здатна сприймати себе як систему, котра діє у власних інтересах [6]. З того часу, як зникає інформація про зовнішню загрозу, зменшується потреба пристосовуватися до зовнішніх обставин, немає ніяких відхилень від очікуваного, система «може направити всю свою енергію на відновлення самої себе». Це називають «тайм-аутом» нашого життя, який дозволяє нашому організмові відновити нормальне дихання, тобто повертати себе до фонових життєзабезпечення [6].

Для покращення ефективності лікувальної дії сенсорної депривації нами було впроваджено програмуюче керування цим процесом.

В психотерапії для лікувальної дії використовуються так звані канали сприйняття: візуальний (зоровий), аудіальний (слуховий), дигітальний (логічного мислення) та кінестетичний (тілесний).

Сенсорна депривація – це спосіб лікування хворих в камері, ізольованій від звуку, шуму, світла та гравітації. Суть програмованої сенсорної депривації полягає у виключенні каналів сприйняття та спрямуванні фокусу уваги на своє тіло та «заспокоєння» вегетативної нервової системи шляхом зниження навантаження на неї, а саме візуально-образного каналу сприйняття – спогади, невирішені питання соціального життя, нервово-стресові перенапруження, які спливають у пам'яті людини, коли вона знаходиться в кімнаті сенсорної депривації. Спогади можуть проявлятися як картини невирішених питань і як кінофільми із життєвих ситуацій. Вони можуть бути асоційовані і дисоційовані, кольорові або чорно-білі, рухомі або нерухомі.

Аудіальний канал сприйняття – це спогади незакінчених розмов, невирішених питань або звуків, які можуть викликати ланцюгову реакцію патологічного кола стресу. Дигітальний канал сприйняття – це ті проблеми, в яких людина знаходиться постійно і не може їх вирішити. Через кінестетичний канал сприйняття (тілесний) і проводиться вся терапія програмованої сенсорної депривації, тому що візуальний, аудіальний і дигітальний канали сприйняття ми переключаємо на кінестетичний канал. Фокус уваги хворого звужується до внутрішнього і зовнішнього сприйняття тіла, вестибулярного положення і до тих процесів, що проходять в організмі під час перебування в кімнаті сенсорної депривації. Фільтри сприйняття подразників, які надходять, настільки малі, що процес переходить під контроль несвідомого сприйняття свого тіла, мозок поступово переходить в стадію θ -спокою за даними ЕЕГ. Сприйняття себе залишається, але воно не потребує великих затрат енергії організму, і тоді ті ресурси організму, що були звільнені від навантаження візуального, аудіального, дигітального каналів сприйняття, переходять до відновлення організму в цілому.

На фоні стресу при будь-якому захворюванні виникає нейромускульний замок, який характеризується підвищеним гіпертонусом м'язів тіла (верхньої частини тіла, плечового пояса, мимічних м'язів та верхніх кінцівок, і деколи і нижніх). Зняття стресового фактора на деякий час мозок людини сприймає як вирішене питання і «вважає», що нейромускульний замок емоційного стресу можна розкрити.

Отже, знімається напруга в різних м'язах тіла, ланцюгова реакція «порочного кола» стресу розірвана, тіло відновлює свої резервні потенціали. По закінченні терапії в кімнаті сенсорної депривації накладається програма здорового, протистресового сприйняття світу навколо людини. Отже, ті патологічні програми, які приводили до нервово-стресових порушень, знецінюються.

Таким чином, можна вважати перспективною високу позитивну ефективність програмованої сенсорної депривації в коригуванні стрес-обумовлених пошкоджень діяльності організму, в тому числі і астеноневротичних розладів. Це обумовлено тим, що знижуються потоки сенсорної імпульсації від рецепторів зовнішнього спостереження, про-

пріоцептивної імпульсації від м'язово-кісткової та вестибулярної систем, інтерорецепторної імпульсації від внутрішніх органів. Завдяки зменшенню потоку аферентної імпульсації відбувається зниження висхідної імпульсації в кору півкуль мозку та низхідної імпульсації до підкірково-стовбурових структур. Важливо, що процесом сенсорної депривації можна керувати, програмуючи його кількісні показники. В той же час спільність функціональних систем, які забезпечують переробку зовнішньої і внутрішньо-організаційної інформації, в цих умовах призводить до зменшення оцінки локалізації зовнішніх подразників і, тим самим, проходить переналагодження цих систем на регуляцію вну-

трішнього стану організму. Завдяки такій переналадці зменшується вироблення гормонів і медіаторів, які виконують функції стрес-реалізуючих механізмів і посилюється активність «автономної терапевтичної системи» організму [15]. Остання здійснює і збалансованість і синхронізацію діяльності підкіркових структур надсегментарних центрів вегетативної нервової системи. Оптимізація діяльності останніх обумовлює відновлення оптимальної активності функціонування органів і систем організму, тобто його реабілітацію.

Отже, технологія програмованої сенсорної депривації є важливим новим сучасним напрямком лікувально-реабілітаційної програмованої (керованої) терапії.

Література

1. *Гоженко А.И.* Очерки теории болезни / А.И. Гоженко. – Одесса: Астропринт, 2010. – 24 с.
2. *Анохин П.К.* Физиология функциональных систем / П.К. Анохин. – Москва: Медицина, 1995. – 437 с.
3. Дизрегуляционная патология нервной системы / под ред. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского. – Москва: ООО «МИА», 2009. – 512 с.
4. *Хананашвили М.М.* Теоретические аспекты возникновения и развития проблемы стресса / М.М. Хананашвили. – Москва: Медицина, 1998. – С. 1–23.
5. Вегетативные расстройства / под ред. А.М. Вейна. – Москва: МедИнформАгентство, 2003. – 752 с.
6. *Насібуллін Б.А.* Обґрунтування застосування методу сенсорної деривації для корегування астеноневротичних розладів / Б.А. Насібуллін В.О. Коршняк // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 77. – С. 13–15.
7. *Насібуллін Б.А.* Реабілітація хворих з наслідками перенесених грипозних нейроінфекцій / Б.А. Насібуллін, В.О. Коршняк. – Харків, 2015. – С. 73–84.
8. *Блум Ф.* Мозг, разум, поведение; пер. с англ. / Ф. Блум, А. Лейзерсон, Л. Хостедтер. – Москва: Мир, 2001. – 248 с.
9. *Taibbi G.* Effects of 30-day head-down bed rest on ocular structures and visual function in healthy subject / G. Taibbi, S.B. Zammlo, G.J. Visseri // Aviat Space Environ Med. – 2013. – Vol. 84 (2). – P. 148–154.
10. *Zanello S.B.* Retinal non-visual photoreception in space / S.B. Zanello, A. Njken, C.A. Theriof // Aviat Space Environ Med. – 2013. – Vol. 84 (12). – P. 1277–1280.
11. Григорьев А.И. Человек в длительном космическом полете / А.И. Григорьев, А.Д. Егоров // Вестник РАМН. – 1987. – № 6. – С. 54–56.
12. Физиология человека. Т. 1; под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса; пер с англ. – Москва: Мир, 1996. – 323 с.
13. *Жуков В.О.* Электромагнитная кумуляция в процессах самоорганизации и деградации организма (Экспериментальные исследования биорадиоинформативной технологии) / В.О. Жуков, А.Д. Чубий // Ежегодник Российского национального комитета по защите от неионизирующих излучений. – Москва: Алпана, 2007. – 211 с.
14. *Прибрам К.* Языки мозга / К. Прибрам. – Москва: Прогресс, 1975. – 464 с.
15. *Чернявский Д.С.* Синергетика и информация. Динамическая теория информации / Д.С. Чернявский. – Москва, 2004. – 288 с.

В.В. Криничко, В.О. Коршняк

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРАММИРОВАННОЙ СЕНСОРНОЙ ДЕПРИВАЦИИ

Изучена роль сенсорных систем в жизнедеятельности человека. Показано, что при сенсорной депривации полностью снимается влияние гравитационного гидростатического давления крови, уменьшается нагрузка на костно-мышечную систему, происходит восстановление сбалан-

сированности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Благодаря такой перенастройке, уменьшается выработка нейрогормонов и усиливается активность «автономной терапевтической системы», которая закрепляется психотерапевтической программой. Снятие стрессового фактора ослабляет нейромускульный замок, что приводит к разрыву сформировавшегося «порочного круга».

Ключевые слова: *больные с астеноневротическими расстройствами, внешние раздражители, психоэмоциональное состояние, снятие стрессового фактора.*

V.V. Krinichko, V.O. Korshniak

NEUROPHYSIOLOGIC MECHANISMS OF PROGRAM SENSORY DEPRIVATION

It was studied role of sensory systems in human life. It is shown that the sensory deprivation completely removed the gravitational influence of the hydrostatic pressure of the blood decreases, the load on the muscle-bone apparatus, making restoration balance of sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic system. Thanks to this restructuring, were reduced production of neurohormones and was enhancing the activity of «an autonomous therapeutic system», which is fixed by the help of psychotherapeutic program. Removing stress factor weakens neuromuscular lock that leads to rupture of the «vicious cycle».

Key words: *patients with astenonevrotic disorders, external irritants, psychoemotional state, removal of stress factor.*

Поступила 11.11.15

КЛІНІЧНА ПСИХОЛОГІЯ

УДК 316.613.4:616.89- 008.441

*О.М. Шпартун**Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, м. Київ***ОСОБЛИВОСТІ СПРИЙНЯТТЯ ГУМОРУ ОСОБАМИ
З НЕРВОВИМИ РОЗЛАДАМИ**

Стаття присвячена дослідженню та виявленню психологічних особливостей сприйняття гумору особами, хворими на депресію, шизофренію, афективні і тривожні розлади. Проведено аналіз клінічних даних розладів гумору здорових людей та хворих на психічні розлади. Висувається припущення, що порушення почуття гумору можуть виникати при розвитку більш грубих інтелектуальних або емоційних порушень, що дозволяє проводити діагностику на ранніх стадіях захворювання. Гумор при цьому виступає інструментом діагностики хвороби.

Ключові слова: розлади гумору, шизофренія, депресія, афективні і тривожні розлади.

Почуття гумору традиційно вважається атрибутом здоров'я та психологічного добробуту. Саме завдяки гумору забезпечується збереження психологічного здоров'я. І те, що при наявності різного роду психічних захворювань здатність жартувати і сприймати гумор так чи інакше страждає, є очевидним. Проте вивчення та дослідження механізмів порушення почуття гумору й дотепності при різних видах нервових розладів все ще перебуває на початковому етапі.

Наявні дослідження почуття гумору у сфері клінічної психології можна класифікувати за двома підходами – кількісним і якісним [1, 2]. Перший фіксує «зниження» почуття гумору в результаті психопатології, другий – передбачає наявність якісної специфіки гумору у хворих різних нозологічних груп.

Н. Куіпер вважає, що хворі на психічне захворювання отримали більш низькі бали за почуття гумору, однак при аналізі результатів нозологічних груп виявилось, що пацієнти із різними захворюваннями отримали різні бали згідно з різними опитувальниками почуття гумору [3, 4].

Дослідження Й. Річмана свідчать, що хворі на істерію воліють розповідати сексуальні анекдоти, компульсивні пацієнти – анальний гумор, психопати – жарти про маніпулювання іншими, хворі на паранюю – анекдоти про

переслідування невинних жертв (Richman, 1985 – цит. за [2]).

Е.М. Іванова, С.М. Єніколопов, О.В. Мітіна виявили в дослідженнях п'ять типів анекдотів, перевага або відкидання яких різниться у хворих залежно від психічного розладу (шизофренії, афективного розладу) і здорових людей: 1) гумор безглуздості; 2) непристойні анекдоти; 3) гумор, заснований на протиріччі – розв'язанні протиріччя; 4) цинічно-песимістичні анекдоти; 5) гумор, що дискримінує протилежну стать [5–7]. Перші три типи повторюють і підтверджують дані В. Руха, отримані на вибірці психічно здорових людей, а цинічно-песимістичний характер і дискримінація протилежної статі в анекдоті, ймовірно, є специфічними факторами сприйняття гумору при психопатології.

Варто відзначити, що найбільший інтерес клініцистів привертають особливості почуття гумору хворих на шизофренію. Специфіка мислення, що є характерною для цих пацієнтів, так зване «палеологічне мислення» (недоліки диференціації між символом і об'єктом або спотворення процесів узагальнення), виявляє схожість із механізмами гумору. У зв'язку з цим хворі на шизофренію нерідко можуть сприйматися як дотепні люди.

Дж. Форабоско на основі аналізу наявних клінічних даних зробив висновок про те, що

© О.М. Шпартун, 2015

в цілому при депресії почуття гумору «знижується», при манії, навпаки, «підвищується», а при шизофренії змінюється [8].

Аналіз одиничного випадку наявності неординарного почуття гумору у дорослої жінки із аутизмом був представлений А. Вертом. Дослідник розглядає гумор, як перекручування у розвитку психічних функцій, що характерно для аутизму в цілому, аналогічно до незвичайних математичних здібностей [2]. Однак, якщо гумор базується на одночасному співіснуванні «нормальної» і «гумористичної» логіки, то у хворих на шизофренію, як правило, ця здатність знижується [2]. Результати емпіричних досліджень свідчать, що хворі на шизофренію в цілому не є більш дотепними, ніж здорові люди [9, 10]. Чи є вони менш дотепними, тобто чи знижується почуття гумору при шизофренії, залишається дискусійним питанням.

Більшість дослідників припускають, що хворі на шизофренію дійсно відчують труднощі при сприйнятті гумору. Однак ряд авторів підкреслюють, що почуття гумору хворих на шизофренію страждає не в цілому, але, швидше, порушуються окремі його компоненти. Так, Н. Куіпер із співавт. оцінювали почуття гумору у хворих на шизофренію за стандартними шкалами: ситуативних гумористичних реакцій (SHRQ), любові до гумору (SHQ-LH), використання гумору як копінгу (CHS) і шкалою мета-комунікативної сенситивності (SHQ-MS). Результати показали, що на відміну від депресивних пацієнтів у хворих на шизофренію почуття гумору «знижується» лише за першими двома показниками [4, 11]. Дж. Полімені і Дж. Рейс [10] показали, що у хворих на шизофренію порушується впізнавання гумору. Вони пропонували піддослідним набір кумедних малюнків з підписами. Підписи під деякими малюнками міняли місцями таким чином, що їх гумористичність істотно зменшувалася або зникала зовсім. Респонденти повинні були визначити картинку із зміненими підписами (несмішні).

Отримані результати свідчать про порушення сприйняття гумору у хворих на шизофренію в порівнянні зі здоровими людьми. При цьому ступінь порушення корелювала із балом за когнітивним компонентом шкали позитивних і негативних синдромів PANSS і не залежала від вираженості психопатологічної симптоматики за тією ж шкалою.

Аналогічні дані були отримані в дослідженнях, проведених Е. Івановою і С. Єніколоповим. Вони надали піддослідним набір фраз, серед яких були гумористичні, негумористичні та дотепні афоризми. Пропонувалося розділити фрази гумористичні і негумористичні. Було встановлено, що для хворих з приступоподібно-прогредієнтною шизофренією, на відміну від здорових людей і хворих з афективними розладами та «в'ялою» шизофренією, характерним є порушення впізнавання або розпізнавання гумору, яке корелює із вираженістю інтелектуальних порушень – спотворенням процесів узагальнення [12]. При цьому здатність до розпізнавання гумору виявляється діагностично значущою, оскільки дозволяє диференціювати повільну і приступоподібно-прогредієнтну форми шизофренії.

Якісний аналіз інтерпретацій анекдотів пацієнтами дозволив описати деякі емоційно-особистісні механізми порушення сприйняття гумору у хворих на шизофренію та афективні розлади: зниження емоційної замученості в результаті сплюснення емоцій та ідентифікацію з висміюваним персонажем внаслідок параноїдальних тенденцій [13, 14]. Однак ці показники важко піддаються формалізованому вимірюванню. В одному із досліджень хворих на шизофренію просили не тільки оцінювати запропоновані анекдоти, але й відзначати серед них знайомі [15]. Отримані результати показали, що хворі на шизофренію знають чи пам'ятають меншу кількість анекдотів порівняно зі здоровими людьми та хворими афективними розладами. При цьому кількість знайомих анекдотів корелює із вираженістю інтелектуальних порушень за типом спотворення процесів узагальнень. Чим більшою є вираженість порушень мислення, тим більш складно хворому стає розуміти гумор. Це призводить до формування негативного ставлення до гумору, посилення аутизації і зниження мотивації на запам'ятовування анекдотів. Дані останніх досліджень показали, що почуття гумору при шизофренії не тільки і не стільки «знижується», скільки змінюється, набуває специфіки. Використовуючи типологію прийомів дотепності, запропоновану О. Луком, О.М. Івановою та С.М. Єніколоповим, дійшли висновку, що хворі на шизофренію надають перевагу анекдотам, заснованим на парадоксі та із віддаленими ознаками гумору. Парадокс, згідно

із О. Луком, полягає в знаходженні глибокого сенсу в нісенітниці, що є близьким до поняття резонерства – симптому, характерному для хворих на шизофренію [5, 6, 16]. Схильність порівнювати об'єкти за віддаленою (або латентною) ознакою може бути основою креативності як дотепності, так і спотворення процесів узагальнень при шизофренії.

Гумор безглуздості об'єднує анекдоти, засновані на таких прийомах дотепності, як безглуздість і поєднання планів (при яких за високими словами ховається простота, дурість та невігластво). Сенс такого гумору полягає не стільки у розсуді комічного протиріччя, скільки в безглуздості, абсурдності самої ситуації. Непристойний гумор має негативний полюс, який об'єднує жарти нейтральні, універсальні, які можна розповісти в будь-якому суспільстві. Анекдоти, що дискримінують протилежну стать, також утворюють один із факторів і мають протилежність: гумор над протилежною статтю занадто агресивний. Це призвело до припущення, що сенс анекдотів, які дискримінують жінок (чоловіків), – все-таки флірт, свого роду встановлення відносин між статями.

Цинічно-песимістичний гумор об'єднує жарти, які виражають цинічне ставлення до життя, розчарування, песимізм, впевненість у гіршому становищі справ. Він включає анекдоти, засновані на таких прийомах, як парадокс та іронія, а також анекдоти, розуміння яких вимагає припущення, розшифровки, реінтерпретації сенсу. Це так звані «інтелектуальні» анекдоти, якщо протиставити їх гумору безглуздості, то їхнє розуміння вимагає більшого емоційного включення. Анекдоти даної групи засновані на таких прийомах, як подвійне тлумачення, порівняння із віддаленою ознакою, зворотне порівняння тощо. Сприйняття цього гумору схоже із естетичним задоволенням від дотепного вирішення інтелектуального завдання.

Аналіз оцінок пацієнтами анекдотів п'яти типів показав, що хворі на приступоподібно-прогресивну шизофренію воліють до анекдотів, які дискримінують протилежну стать. Можливо, такі жарти є найбільш простими для розпізнавання гумору в силу чіткого позначення об'єкта висміювання.

При вираженому спотворенні процесів узагальнень хворі на шизофренію полюбляють гумор, заснований на вирішенні протиріччя, що формує особливе «шизотипове» почуття гумору, описане клініцистами, наприклад,

Argenti, 1950, і Levin, 1957, – цит. за [2]. Те, що хворі на приступоподібно-прогресивну шизофренію воліють до анекдотів, заснованих на вирішенні протиріччя, добре співвідноситься із зниженням у них здатності до впізнавання гумору серед негумористичної інформації. Відомо, що ці хворі погано розуміють контекст інтеракції. Іншими словами, вони не відчують, жартує співрозмовник чи говорить серйозно. Тому при впізнаванні гумору вони можуть спиратися лише на когнітивну його складову – вирішення протиріччя. Однак вирішення протиріччя не завжди пов'язано із комізмом. Сприйняття тих чи інших анекдотів у хворих на «в'ялу» шизофренію формується залежно від переважання у них емоційних або когнітивних порушень. Чим більш вираженим є афективний компонент, тим більш імовірним є надання переваги хворими саме цинічно-песимістичному гумору і неприйняття непристойних анекдотів (що є характерним для депресивного синдрому). При наростанні інтелектуального дефекту пацієнт, швидше за все, віддасть перевагу анекдотам, заснованим на вирішенні протиріччя і дискримінації протилежної статі. Отже, одним із результатів дослідження є демонстрація можливості оцінки структури в клінічній діагностиці за допомогою гумору [12, 15]. Тематичний аналіз анекдотів частіше застосовується при дослідженні депресії (цит. за [2, 17, 18]). Однак отримано дані про те, що хворі на приступоподібно-прогресивну шизофренію, як і пацієнти із маніакальним синдромом, можуть віддавати перевагу і сексуальному гумору і анекдотам на тему алкоголізму та наркоманії [6]. Тривалий час в психології гумору спостерігалася тенденція до переоцінки позитивного впливу почуття гумору на психічне і фізичне здоров'я людини. Однак за останні 20 років у результаті аналізу численних суперечливих даних більшість дослідників стали приходити до висновку, що позитивними властивостями володіє не гумор у цілому, а деякі з його компонентів [3, 19]. Р. Мартін розробив опитувальник для оцінки як адаптивних, так і дезадаптивних стилів гумору, який був переведений і апробований на російській вибірці [4].

Дані клінічного дослідження О.М. Іванової показали, що у хворих на шизофренію знижена вираженість афіліативного, самопідтримуючого та агресивного стилів гумору порівняно зі здоровими людьми. Однак рівень

самознищувального стилю гумору у них не відрізняється від такого в нормі. Крім того, в даному дослідженні виявлялися взаємозв'язки використання того чи іншого стилю гумору із дією різних захисних механізмів і копінг-механізмів. Було показано, що у хворих на шизофренію, на відміну від здорових людей, самопідтримуючий і самопринизливий стилі гумору позитивно корелюють із захисним механізмом інтелектуалізації (який у них більше розвинений, ніж у здорових людей), а афіліативний гумор – із запереченням. У хворих на шизофренію самопринизливий гумор позитивно пов'язаний з допінгом самоконтролю, водночас, як і у психічно здорових людей, цей зв'язок негативний. Незважаючи на те, що у хворих на шизофренію більш розвинена копінг-стратегія дистанціювання порівняно зі здоровими людьми, це не пов'язано із більшою здатністю використовувати ті чи інші стилі гумору. В цілому, хворі на шизофренію оцінюють свою дотепність і ефективність копінг-поведінки нижче, ніж здорові люди.

Таким чином, при шизофренії у зв'язку зі спотворенням процесів узагальнення знижується здатність до впізнавання гумору. Зниження емоційної замученості і схильність до ідентифікації із висміюваним персонажем перешкоджають отриманню задоволення при сприйнятті гумору, хворі не схильні запам'ятовувати анекдоти. Хворі на шизофренію люблять жарти, засновані на парадоксі, і порівняно з віддаленою ознакою. Ці пацієнти вище оцінюють анекдоти, засновані на дискримінації протилежної статі і на вирішенні протиріччя. При наявності в клінічній картині депресивного синдрому хворим на шизофренію подобається також цинічно-песимістичний гумор, вони відкидають непристойні анекдоти.

Широко поширеною є думка про те, що депресія і почуття гумору мають зворотний зв'язок [3, 4, 11, 20]. Це відповідає здоровому глузду і самому визначенню депресивного синдрому, для якого характерні тенденції до самозвинувачення, самознищення, самокритики [18]. Однак навіть при депресії сприйняття гумору страждає не тотально, а лише на рівні окремих компонентів. Як правило, інтелектуальне розуміння солі анекдотів залишається збереженим (див., наприклад, Ф. Фасоло і Ф. Гамбіні, 1991 – цит. за [2, 14]. Клінічна картина депресивного синдрому перешкоджає перебігу веселощів і сміху. Тим не менш, у дослідженні О.М. Іванової, С.М. Єні-

колопова і О.В. Мітіної відмінності у вираженості сміхової активності в групах хворих афективними розладами та шизофренією виявилися незначущими, хоча обидві групи із високою значущістю відрізнялися від здорових людей [5, 6, 15]. Цей результат можна пояснити, з одного боку, тим, що депресивний синдром нерідко супроводжує і шизофренію. З іншого боку, зниження сміхової активності у пацієнтів із різною психопатологією може пояснюватися самим фактом захворювання. Незважаючи на зниження сміхової активності, хворі із депресивним синдромом здатні отримувати задоволення при сприйнятті гумору. Так, Ф. Фасоло і Ф. Гамбіні показали, що депресивні пацієнти оцінюють жарти на тему депресії навіть вище, ніж медсестри клініки [2].

О.М. Іванова, С.М. Єніколопов і О.В. Мітіна показали, що у хворих з афективними розладами набагато частіше викликають сміхову реакцію анекдоти, засновані на поєднанні планів або змішуванні стилів [5, 6, 21]. Згідно з дослідженнями О. Лука, реакція на такі анекдоти схожа із клінічними проявами афективних розладів, для яких характерна різка зміна протилежних станів [17]. Хворі з депресивним синдромом не люблять непристойних анекдотів. Це може пояснюватися або зниженням сексуального інтересу, або загальним зниженням рівня експансії цих хворих, оскільки непристойний гумор в якійсь частці є епатажем. Суїцидальним пацієнтам подобається гумор на тему смерті, і вони схильні розповідати інтропунитивні анекдоти, де страждає головний персонаж [18]. Досить суперечливі результати були отримані О.М. Івановою, С.М. Єніколоповим і О.В. Мітіною, які виявили відкидання депресивними хворими анекдотів на теми хвороби і смерті, проте в останньому випадку контролювалася вираженість депресії, а не суїцидальних тенденцій як таких [5, 6, 15]. Так чи інакше необхідно продовжити подальші дослідження переваги цих пацієнтів із зіставленням як стимульного матеріалу різних досліджень, так і характеристик клінічних груп хворих. За деякими даними, хворі із депресивним синдромом люблять «депресивний» гумор [17].

Найбільшою суперечливістю характеризується почуття гумору пацієнтів із маніакальним синдромом. Загальновідомо, що такі хворі часто жартують, сміються і хіхікають. Патологічна розкутість цих пацієнтів виражається, зокрема, у наданні переваги ними

сексуальному гумору і анекдотам на тему алкоголізму та наркоманії [6]. Даний факт дає можливість об'єднати два важко поєднуваних погляди на маніакальний стан. З однієї сторони, манія, за визначенням, передбачає наявність ейфорії, бажання жартувати та безпричинний сміх. З іншої сторони, в психології маніакального стану є прагнення до гумору депресивного. Отримані результати дозволяють говорити про те, що в маніакальному стані виникає прагнення до гумору, але не до будь-якого, а до особливого його виду: цинічно-песимістичного, тобто по суті своєї депресивного. Таким чином, при депресії у хворих в цілому знижуються здатність отримувати задоволення від гумору і вираженість сміхової активності, при цьому зберігається здатність до розуміння суті жарту. Ці пацієнти відрізняються неприйняттям непристойного гумору.

Розглянемо дослідження почуття гумору у хворих із тривожними розладами. Взаємозв'язок між отриманням задоволення від жарту і тривожністю є неоднозначним навіть в контексті психічного здоров'я. Більшість дослідників погоджуються з тим, що тривожність знижує ефект комізму [6, 3, 4, 20]. Дж. Доріс і Є. Фірман відбирали студентів із високою і низькою тривожністю і пропонували їм оцінювати гумористичні картинки, що характеризувалися агресивним, сексуальним або абсурдним гумором [6]. Результати показали, що високотривожні пацієнти оцінюють жарти нижче.

А. Бланк із однодумцями просили піддослідних оцінювати психотерапевтичні інтервенції, що містили гумор, і виявили, що низькотривожні пацієнти оцінюють жартівливі інтервенції вище, ніж серйозні [5]. Отже, клінічні дані показали те, що високий рівень тривожності знижує ефект комізму при сприйнятті гумору. Так, Я. Левайн і Р. Абельсон пропонували лікарям-психіатрам оцінити ряд гумористичних картинок щодо того, наскільки вони можуть підвищити тривогу у тривожних хворих [21]. Потім картинки пропонувалися групам здорових піддослідних, хворим на шизофренію, та пацієнтам із тривожними розладами. Фіксувалася поведінкова реакція на сприйняття стимулу (сміх). В цілому оцінки здорових респондентів виявилися не пов'язаними із тривожним змістом картинок, водночас обидві групи пацієнтів перевагу віддавали низькотривожним картинкам. Однак вплив фактора тривожності на

виникнення почуття смішного не завжди є однозначним, він залежить від рівня і інтелектуальної складності жарту. Підвищений фон тривоги ускладнює розуміння гумору, таким чином підвищуючи суб'єктивну складність жарту. Тому у разі простого жарту тривога може підвищувати ефект комізму [22]. Прикладом може служити істеричний сміх, спровокований найменшим приводом. Порушення почуття гумору у тривожних хворих описані психоаналітиками. Крім поширеної думки про те, що почуття гумору може знижуватися внаслідок роботи захисних механізмів, обговорюється феномен неусвідомлюваних жартів, коли людина говорить смішні речі, не усвідомлюючи їхньої комічності. Таким чином, в цілому можна сказати, що тривожність знижує ефект комізму при сприйнятті гумору. Однак наявні емпіричні дані не дозволяють побачити відмінності між високим рівнем тривожності у здорових людей і тривожністю як клінічним синдромом. У зв'язку з цим необхідним є проведення подальших досліджень. Одним з перспективних напрямків психології гумору, який швидко розвивається, є вивчення феномену гелотофобії, або патологічного страху здатися смішним або стати об'єктом гумору [23]. Даний феномен вперше виділив і описав на клінічному матеріалі М. Тітц [24]. Він розумів гелотофобію як особливу форму соціофобії, при якій пацієнти відчувають тривогу, пов'язану зі страхом висміювання іншими, і переконані, що вони смішні, що з ними «щось не так». Такі хворі уникають спілкування з іншими людьми, намагаються не потрапляти їм зайвий раз на очі, бо підозрюють, що інші постійно шукають у них докази їхньої безглуздості та дивакуватості. У разі вираженого прояву страху глузування виникає «синдром Піноккіо» [24], при якому хворі не здатні сприймати гумор позитивно і невимушено. Вони реагують на усмішки і незлобливий гумор таким чином, що стає очевидним їхній страх, а манера спілкування, особливо пантоміміка, видає скутість і справляє дивне враження. На даний час питання про те, чи правомірно і виправдано виділення гелотофобії як психопатологічного синдрому, залишається дискусійним. Його прояви перетинаються із соціофобічним синдромом В. Руха і Р. Пройера [23]. Емпірично було підтверджено відмінність таких хворих від пацієнтів із типовою депресією і депресією сорому [23]. Враховуючи дані, отримані

Дж. Форабоско [5], можна припустити, що в цю групу потрапили хворі із більшою вираженістю шизоморфних симптомів. Феномен гелотофобії також добре співвідноситься зі схильністю до ідентифікації із висміюваним персонажем у хворих з психічними розладами [14]. Однак поки немає даних про прогностичну значущість синдрому гелотофобії. Поряд із феноменом гелотофобії, в останні роки були виділені й описані протилежні до неї схильність стати об'єктом гумору (гелотофілія) і схильність до висміювання інших людей (катагеластичизм) [25].

Висновки

Використання гумору в якості інструменту клінічної діагностики, очевидно, є при-

вабливим, оскільки підвищує мотивацію та емоційну включеність як пацієнта, так і лікаря або психолога, може скорочувати час обстеження. Однак спроби наукового обґрунтування такого діагностичного прийому поки тільки розпочалися. Дані перших досліджень у цій галузі свідчать про те, що у хворих на шизофренію порушується впізнавання гумору, у хворих з депресією і тривожними розладами знижується здатність сміятися й отримувати задоволення від гумору, характер психопатології визначає перевагу і/або відкидання різних прийомів комізму та його тем. Наступним кроком має стати створення формалізованих діагностичних методик, заснованих на використанні гумору.

Література

1. *Аристотель*. Поэтика. Риторика. – СПб.: Азбука, 2000.
2. *Иванова Т.В.* Остроумие и креативность // Вопросы психологии. – 2002. – № 1. – С. 76–87.
3. *Лурия А.Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А.Р. Лурия. – Москва: Изд-во Моск. ун-та, 1963. – 432 с.
4. *Мартин Р.* Психология юмора / Р. Мартин. – СПб.: Питер, 2009. – 480 с.
5. *Иванова Е.М.* Исследования чувства юмора в психологии (обзор) / Е.М. Иванова, С.Н. Ениколопов, М.Ю. Максимова // Вопросы психологии. – 2006. – № 4. – С. 122–133.
6. *Ениколопов С.Н.* Понятие агрессии в современной психологии / С.Н. Ениколопов // Прикладная психология. – 2001. – № 1. – С. 60–72.
7. Русскоязычная адаптация опросника стилей юмора Рода Мартина / Е.М. Иванова, О.В. Митина, А.С. Зайцева и др. // Теоретическая и экспериментальная психология. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 71–85.
8. *Forabosco G.* The ill side of humor: Pathological conditions and sense of humor. The sense of humor: explorations of a personality characteristic / ed. W. Ruch. N.-Y.: Mouton de Gruyter, 2007. – P. 271–292.
9. *Дмитриев А.В.* Социология юмора: Очерки / А.В. Дмитриев. – Москва: Институт философии РАН, 1996. – 214 с.
10. *Оллпорт Г.* Личность в психологии / Г. Оллпорт. – Москва: КСП – СПб.: Ювента, 1998. – 345 с.
11. *Меткалф С.* Юмор – путь к успеху / С. Меткалф, Р. Фелибл. – СПб. – Минск, 1997.
12. *Бергсон А.* Смех / А. Бергсон. – Москва: Искусство, 1992. – 127 с.
13. *Аргайл М.* Психология счастья / М. Аргайл // Юмор и смех. – СПб.: Питер, 2003. – С. 69–86.
14. *Баринов Д.Н.* Социальные тревоги как феномен общественной жизни (социально-философский анализ) : автореф. дис. ... докт. филос. наук: 15.06.11 / Д.Н. Баринов. – Москва, 2011. – 47 с.
15. *Бендас Т.В.* Гендерная психология: Учеб. пособие / Т.В. Бендас. – СПб.: Питер, 2006. – 431 с.
16. *Лук А.Н.* О чувстве юмора и остроумии / А.Н. Лук. – Москва: Искусство, 1968. – 268 с.
17. *Карасев Л.В.* Философия смеха / Л.В. Карасев. – Москва: Российск. гуманитарный ун-т, 1996. – 224 с.
18. *Рубинштейн С.Л.* Основы общей психологии: В 2 т.– Москва: Педагогика, 1989. – Т. 2. – 328 с.
19. *Лауэ М.* Статьи и речи / М. Лауэ. – Москва: Наука, 1969. – 367 с.
20. *Симонов П.В.* Темперамент, характер, личность / П.В. Симонов, П.М. Ширшов. – Москва: Наука, 1984. – 161 с.

21. Милова Т. Смех – вестник нового мира: Беседа с Л.В. Карасевым / Т. Милова // Человек. – 1999. – № 6. – С. 52–55.
22. Levine J. Humor as a disturbing stimulus / J. Levine, R. Abelson // Motivation in Humor. – New York: Atherton Press. – 1969.
23. Сопер Поль Л. Основы искусства речи / Поль Л. Сопер. – Москва: Яхтсмен, 1995.
24. Пугачев В.П. Тесты, деловые игры, тренинги в управлении персоналом: учебник для студентов вузов / В.П. Пугачев. – Москва: Аспект-пресс, 2001. – 285 с.
25. Римап Ф. Основные формы страха / Ф. Римап; пер. с нем. Э.Л. Гушанского. – Москва: Алетейа, 1999. – 336 с.

О.М. Шпортун

ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ЮМОРА ЛИЦАМИ С НЕРВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Статья посвящена исследованию и выявлению психологических особенностей восприятия юмора лицами, больными депрессией, шизофренией, аффективными и тревожными расстройствами. Проведен анализ клинических данных расстройств юмора здоровых людей и больных психическими расстройствами. Выдвигается предположение о том, что нарушения чувства юмора могут возникать при развитии более грубых интеллектуальных или эмоциональных нарушений, что позволяет проводить диагностику на ранних стадиях заболевания. Юмор при этом выступает инструментом диагностики.

Ключевые слова: расстройства юмора, шизофрения, депрессия, аффективные и тревожные расстройства.

О.М. Shportun

PECULIARITIES OF PERCEPTION HUMOUR PERSONS WITH DIFFERENT NEURAL DISORDERS

The article is devoted to research and identify the psychological characteristics of perception of humor individuals, patients with depression, schizophrenia, affective and anxiety disorders. The analysis of the clinical data of humor disorders, and healthy individuals with mental disorders. Conjectured that the violation of a sense of humor can occur before the development of coarser intellectual or emotional disturbances, allows a fine diagnosis in the early stages of the disease. Humor, thus acts as a tool of diagnosis.

Key words: humor disorder, schizophrenia, depression, affective and anxiety disorders.

Поступила 08.11.15

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.13/.15-007.4

*Алайя Ламиа**Харьковский национальный медицинский университет***ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ**

Показана роль синдрома дисплазии соединительной ткани с развитием пролапса гениталий. Выявлена высокая зависимость возникновения пролапса гениталий от паритета. Сделан вывод, что обнаруженные фенотипические проявления синдрома дисплазии соединительной ткани в последующем приводят к пролапсу гениталий.

Ключевые слова: пролапс гениталий, дисплазия соединительной ткани, перинатальные факторы риска.

В настоящее время в структуре гинекологической патологии частота встречаемости пролапса гениталий составляет, по данным различных авторов, от 1,7 до 28,0 %. Среди женщин старше 40 лет этот показатель значительно выше и достигает 34,7 % [1, 2].

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, нарушение дефекации – у 36,5 %, диспареуния – у 53,3 % [1, 3].

Многие годы ведутся дискуссии об этиологии и патогенезе пролапса гениталий, но ни одна из теорий не дает полного объяснения причин его возникновения [2–4]. Однако все исследователи сходятся во мнении, что основной фактор развития пролапса – это нарушенное состояние тазового дна.

Для возникновения опущения половых органов одним из важных аспектов является нарушение анатомической целостности и функционирования связочного аппарата матки. И в этом плане особое значение имеют факторы, ослабляющие мышцы тазового дна: неоднократные беременности и роды, роды крупным плодом, роды, осложненные разрывами мягких родовых путей, перименопаузальный период [4].

Кроме того, большая роль в патогенезе пролапса гениталий отводится дисплазии со-

единительной ткани, основной функцией которой является структурная поддержка других тканей [5–6]. Дисплазия соединительной ткани характеризуется многочисленными клиническими проявлениями с определенными врожденными висцеромоторными поражениями в эмбриональном или постнатальном периодах.

В настоящее время принято считать, что пролапс гениталий является полиэтиологической патологией [7].

Целью исследования явилось изучение влияния репродуктивного анамнеза, течения перименопаузального периода и взаимосвязи синдрома дисплазии соединительной ткани с развитием пролапса гениталий.

Материал и методы. Проведено обследование 40 женщин в возрасте 46–76 лет. Первую группу составили 25 (62,5 %) больных с пролапсом гениталий, вторую (контрольную) группу – 15 (37,5 %) пациенток без признаков пролапса гениталий. В первой группе средний возраст пациенток составил (54,3±2,02) года, во второй группе – (56,7±1,79) лет.

Синдром дисплазии соединительной ткани устанавливался на основании фенотипических маркеров (вовлечение трех и более анатомо-физиологических систем), показателей УЗИ, ЭхоКГ, данных общелабораторных, рентгенологических методов исследования. Проводили оценку тяжести субъективной симптоматики перименопаузальных нару-

© Алайя Ламиа, 2015

шений (индекс Купермана), а также урогенитальной симптоматики на основании классификации жалоб. Данные репродуктивного анамнеза, результаты общеклинического обследования статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При изучении данных анамнеза у больных обращает на себя внимание наличие экстрагенитальной патологии, в том числе заболеваний, свидетельствующих о системной недостаточности соединительной ткани (варикозная болезнь, кифосколиоз, грыжи различной локализации), заболевания пищеварительной системы, легочной системы, приводящие к повышению внутрибрюшного давления.

Заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, плоскостопие) у женщин первой группы были выявлены у 18 (72,0 %), а во второй группе только у одной (6,7 %) пациентки. Следует отметить, что частота варикозного расширения вен нижних конечностей в группах принципиально не различалась. В 36,0 % случаев у больных первой группы было уплощение поясничного лордоза, крестца, что создавало впечатления «плоской спины». Мышечная гипотония представлена жалобами на трудности при вставании с кровати по утрам, на снижение индекса мышечной массы. Симптом «плоская спина» в сочетании с плоскостопием, мышечной гипотрофией в пубертате ведет к нарушению формы крестцовой впадины, изменению оси таза и развитию пролапса гениталий. Такой признак, как гипермобильность локтевых суставов, отмечался у 26 (65,0 %) больных обеих групп, гипермобильность коленных суставов – у 19 (47,5 %), подвижность в пястно-фаланговом суставе большого пальца кисти – у 4 (10,0 %) пациенток. Частота пролабирования митрального клапана обнаружена у 18 (45,0 %) больных.

Таким образом, нами обнаружены наиболее значимые фенотипические проявления синдрома дисплазии соединительной ткани, которые в последующем могут привести к пролапсу гениталий.

Отягощенная наследственность (пролапс гениталий у матери, сестры) была выявлена у 6 (24,0 %) пациенток первой группы и у одной (6,7 %) – второй группы.

При дальнейшем исследовании выявлена зависимость между возникновением пролапса гениталий и количеством беременностей. У пациенток первой группы процент родов составил 44,0 (11 женщин), количество

абортов – 60,0 % (15 женщин). У пациенток второй группы этот показатель выглядел следующим образом: родов – 33,3 % (5 женщин), искусственных абортов – 46,7 % (7 женщин). У 6 (24,0 %) пациенток первой группы роды протекали с осложнениями (стремительные, затяжные, крупный плод, разрывы мягких родовых путей и т. д.). Во второй группе осложненные роды имели место у 3 (20,0 %) женщин.

При дальнейшем анализе изучены особенности течения перименопаузальных нарушений в зависимости от количества родов. Так, в первой группе доля урогенитальных расстройств составила 76,0 %. Изучение влияния количества медицинских абортов выявили положительную корреляционную связь между развитием урогенитальных перименопаузальных нарушений и количеством перенесенных абортов ($r=0,85$).

При гинекологическом осмотре степень выраженности генитального пролапса оценивали согласно классификации М.С. Малиновского [1]. В первой группе наблюдался генитальный пролапс I степени.

Значение индекса Купермана в обеих группах не различалось и составляло 23,0 и 21,7 соответственно ($p>0,05$). Среди пациенток с генитальным пролапсом отмечался высокий процент различных видов недержания мочи. Так, нарушения при мочеиспускании испытывала 21 (84,0 %) пациентка, из них стрессовое недержание мочи наблюдалось в 8 (38,1 %) случаях, императивное недержание мочи – в 6 (28,6 %), смешанный тип недержания мочи – у 3 (14,3 %) больных.

Выводы

Выявлена достаточно высокая зависимость возникновения пролапса гениталий от паритета. У многорожавших женщин, имевших осложненные роды, вероятность развития пролапса гениталий в перименопаузальном периоде высокая.

К группе риска развития перименопаузальных нарушений с опущением стенок влагалища, различными видами недержания мочи следует отнести женщин, имеющих больше трех абортов.

Пролапс гениталий является проявлением синдрома дисплазии соединительной ткани, имея тесную взаимосвязь с его фенотипическими проявлениями.

Развитие пролапса гениталий в перименопаузе определяется состоянием соединительнотканного матрикса, а роды и родовой

травматизм, вероятно, являються провокуючим фактором.

Перспективність дослідження. Виявлені перинатальні фактори ризику, впливаючі на виникнення пролапсу гені-

талій, дозволять врачам прогнозувати і своєчасно проводити комплекс лікувально-профілактичних заходів, направлених на зниження частоти і тяжкості пролапсу геніталій.

Література

1. Перинеология / под ред. В.Е. Радзинского. – Москва: Мед. информ. агентство, 2006. – 336 с.
2. Сухих Г.Т. Поиск этиологических факторов пролапса гениталий / Г.Т. Сухих, А.Ю. Данилов, Д.А. Боташева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 5. – С. 28–32.
3. Гусева Е.С. Современные подходы к решению проблемы генитального пролапса влагалищным доступом / Е.С. Гусева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, № 2. – С. 51–62.
4. Бахаев В.В. Рабочая классификация пролапса гениталий у женщин / В.В. Бахаев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 5. – С. 18–20.
5. Ильина И.Ю. Влияние дисплазии соединительной ткани на развитие пролапса гениталий / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, М.С. Жданова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 15–18.
6. Гутикова Л.В. Дисплазия соединительной ткани в генезе пролапса гениталий: определение тактики ведения пациенток / Л.В. Гутикова, Т.В. Новицкая, В.Л. Зверко // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: материалы Республ. научн.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 50-летию кафедры акушерства и гинекологии УО «ГрГМУ» (20–21 октября 2011 г.). – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 42–44.
7. Балан В.Е. Принципы заместительной гормональной терапии урогенитальных расстройств / В.Е. Балан // Cousilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 7. – С. 413–417.

Алайя Ламіа

ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОЛАПСУ ГЕНІТАЛІЙ

Показано роль синдрому дисплазії сполучної тканини в розвитку пролапсу геніталій. Виявлено високу залежність виникнення пролапсу геніталій від паритету. Зроблено висновок, що фенотипічні прояви синдрому дисплазії сполучної тканини в наступному призводять до пролапсу геніталій.

Ключові слова: пролапс геніталій, дисплазія сполучної тканини, перинатальні фактори ризику.

Alaya Lamia

PERINATAL ASPECTS OF FORECASTING PROLAPSE

A study on reproductive history, current perimenopausal period and the relationship of connective tissue dysplasia syndrome with the development of genital prolapse. The high dependence of the occurrence of genital prolapse from parity. The observed phenotype syndrome dysplasia of connective tissue subsequently lead to genital prolapse.

Key words: genital prolapse, connective tissue dysplasia, perinatal risk factors.

Поступила 21.09.15

НЕЙРОХІРУРГІЯ

УДК 616.282.7-006.385-089

*Л.Н. Вербова, В.В. Гудков, П.М. Онищенко, В.О. Федирко, А.Н. Лисяний,
Д.М. Цюрупа, О.Ю. Чувашова, А.Б. Грязов, О.В. Земскова, И.В. Кручок,
О.Е. Скобская, И.Г. Киселева, Т.А. Малышева*

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ ШВАННОМ И ЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы результаты лечения 104 больных с большими (30–40 мм) и гигантскими (>40 мм) вестибулярными шванномами. С первичными опухолями было 89 больных, с резидуальными/рецидивирующими опухолями – 15 больных. Пятнадцати пациентам после субтотального и частичного удаления опухолей была выполнена радиохирургия и одному больному после повторного частичного удаления опухоли была выполнена радиотерапия. Уровень послеоперационной летальности составил 2,88 % (два больных умерли после первичной операции и один больной после повторной). Основные причины смерти – дисгемические стволовые нарушения. После операций по поводу больших и гигантских вестибулярных шванном увеличилась степень дисфункции черепных нервов. Уровень контроля за ростом опухоли после радиохирургии составил 92 %. Комбинированное лечение выполнено 15 больным (14,4 %), тотальное удаление опухолей – 18 (17,3 %), субтотальное – 42 (40,4 %), частичное удаление – 44 больным (42,3 %). При неполном удалении опухолей с целью сохранения функции лицевого нерва показано комбинированное лечение.

Ключевые слова: вестибулярные шванномы, хирургическое лечение, стереотаксическая радиохирургия.

Вестибулярные шванномы, по данным разных авторов, составляют от 6 до 10 % всех интракраниальных опухолей у взрослых [1–3].

В США ежегодно диагностируется 10 новых случаев вестибулярных шванном на 1 млн. Общее число вновь диагностированных шванном составляет 2500 на популяцию в 250 млн [4].

Хирургия вестибулярных шванном начиная с конца XIX ст. и по настоящее время прошла долгий путь развития. Однако, несмотря на широкое внедрение в нейрохирургию современных методов визуализации, интраоперационного мониторинга и усовершенствование микрохирургической техники и методов анестезии, лечение указанной категории больных остается сложной задачей.

Целью хирургии вестибулярных шванном является сохранение жизни пациента, полное удаление опухоли, сохранение функции лицевого нерва и в отдельных случаях, по воз-

можности, сохранение функции кохлеарного нерва.

Накопленный опыт свидетельствует о том, что даже опытные нейрохирурги в ряде случаев не могут произвести тотальное удаление опухоли в силу различных причин.

Что касается опухолей малых и средних размеров, хирургическое лечение направлено на их тотальное удаление, в отношении вестибулярных шванном больших и гигантских размеров оптимальное лечение еще не определено и балансирует между сохранением удовлетворительного функционального состояния больного и контролем за ростом опухоли.

Обоснованное стремление к тотальному удалению вестибулярных шванном в ряде случаев сопровождается функциональными нарушениями, приводящими к тяжелым социальным и психологическим проблемам в жизни больного. В ряде случаев возникают

© Л.Н. Вербова, В.В. Гудков, П.М. Онищенко и др., 2015

большие трудности в лечении больных с большими и гигантскими вестибулярными шванномами.

В нейрохирургической литературе сообщается о большом количестве серий больных с вестибулярными шванномами малого и среднего размера, а работ, в которых анализируются результаты лечения больших и гигантских шванном, совсем мало.

В случаях вестибулярных шванном малого или среднего размера у большинства пациентов возможно произвести тотальное удаление опухоли с сохранением лицевого нерва. Однако достичь тотального удаления больших и гигантских опухолей с сохранением лицевого нерва без угрозы увеличения неврологического дефицита достаточно проблематично. Часто опухоли указанных размеров по разным причинам могут быть удалены либо частично, либо субтотально.

По мнению некоторых авторов, резидуальные остатки вестибулярных шванном после нерадикального удаления имеют непредсказуемый темп роста [5, 6].

В настоящее время в случаях частичного или субтотального удаления вестибулярных шванном для дальнейшего лечения рекомендуется либо стереотаксическая радиохирургия, либо конформная радиотерапия. Внедрение в клиническую практику указанных методов в последние десятилетия привело к тому, что начала меняться тактика ведения больных с вестибулярными шванномами и особенно с большими и гигантскими опухолями [7–11].

По данным J. Patel et al., в США за период с 1998 по 2008 г. частота микрохирургических вмешательств при вестибулярных шванномах снизилась с 92,7 до 53,4 %, в то время как применение радиохирургии/радиотерапии возросло с 5,0 до 24,2 %, а динамического наблюдения – до 22,4 % [12].

В связи с тяжелыми физическими и психологическими последствиями развития пареза лицевого нерва после микрохирургии вестибулярных шванном ряд авторов предлагает воздерживаться от агрессивной хирургической тактики у больных со сложной анатомией опухоли, особенно при ее больших и гигантских размерах. В этих случаях хирургическое лечение расценивается прежде всего как жизнеспасающее, направленное на устранение имеющейся выраженной компрессии стволовых отделов головного мозга.

Применение комбинированного метода лечения больших и гигантских вестибулярных шванном, включающего резекцию с последующим облучением резидуальной части опухоли посредством стереотаксической радиохирургии, позволяет сохранить как жизнь, так и ее качество, а также достичь контроля за ростом опухоли [9–11, 13].

В последние годы в нейрохирургической литературе встречается все больше и больше работ, в которых авторы поддерживают точку зрения о первоначальной резекции опухоли, а затем рекомендуют использовать радиохирургию на резидуальные участки опухоли [5, 14].

В отдельных случаях для лечения больших вестибулярных шванном без выраженных симптомов масс-эффекта может проводиться мультифракционная радиохирургия из 2–5 фракций (14,0 – 19,5 Гр) [13].

Нечасто встречающиеся в литературе работы, посвященные лечению больших и гигантских вестибулярных шванном, а также неоднозначность высказанных в них точек зрения на указанную проблему способствовали появлению данной работы.

Цель исследования – анализ результатов хирургического и комбинированного лечения больных с большими и гигантскими вестибулярными шванномами с оценкой их функционального состояния до и после операции.

Материал и методы. За период с 2011 по 2014 г. в отделении субтенториальной нейроонкологии ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины» были оперированы 104 больных с вестибулярными шванномами большого и гигантского размера. Среди них было 58 женщин и 46 мужчин, средний возраст больных – 46 лет. Из 104 больных 15 человек имели резидуальную/рецидивирующую опухоль (у четырех больных первичная операция была проведена в других лечебных учреждениях, остальные больные были оперированы в Институте в различные сроки до анализируемого периода).

Соответственно оценочной шкале вестибулярных шванном по Coos из 104 наблюдений больших и гигантских опухолей семь имели размеры свыше 30 мм и были отнесены к 3-й группе, остальные 97 новообразований – к 4-й группе. Вестибулярные шванномы размером от 30 до 40 мм были отнесены к большим опухолям, свыше 40 мм – к гигантским.

В соответствии с Ганноверской классификацией распространения опухоли больные были распределены следующим образом: класс Т3в – 3 больных, Т4а – 15, Т4в – 86 больных.

Условно все больные были распределены на две группы: 1-я группа – больные с первичной операцией по поводу вестибулярной шванномы (89 чел.) и 2-я группа – больные с повторными операциями (15 чел.). В 1-й группе больных с первичной операцией были выделены две подгруппы больных: 1-я подгруппа – больные с большими вестибулярными шванномами (51 чел.) и 2-я подгруппа – больные с гигантскими опухолями (38 чел.).

Для статистической обработки полученных данных использовали непараметрический критерий χ^2 и непараметрический критерий Вилкоксона для сравнения зависимых выборок.

Результаты. Клиническая картина заболевания у больных с первичными опухолями представлена в табл. 1.

В группе больных с повторными операциями мозжечковая симптоматика была отмечена в 100 % наблюдений (15 больных), общемозговая – в 86 % (13 больных), гипертензионно-гидроцефальный синдром – в 53 % (8 больных), стволовая симптоматика – в 60 % (9 больных), нарушение слуха (IV–V класс) – в 87 % наблюдений (13 больных).

В группе первичных вестибулярных шванном (89 больных) объем удаления опухоли был следующим: тотальное удаление – 16 больных, субтотальное – 39, частичное удаление – 34 больных.

Все больные с повторными операциями (15 чел.) были отнесены к Т4в классу по Ганноверской классификации; объем удаления этих опухолей составил: тотальное удаление – два больных, субтотальное – три больных, частичное удаление – 10 больных. Функцию слуха исследовали до операции и после нее у всех оперированных больных.

Распределение первично оперированных больных с большими (51 чел.) и гигантскими (38 чел.) вестибулярными шванномами в зависимости от степени снижения слуха показано в табл. 2.

Так, в группе первичных больных с вестибулярными шванномами большого размера уровень слуха по шкале Gardner-Robertson IV–V ст. до оперативного вмешательства отмечался в 70 % наблюдений, после него – в 98 % наблюдений.

В группе первичных больных с гигантскими вестибулярными шванномами (38 пациентов) уровень слуха IV–V ст. до операции был отмечен в 95 % наблюдений, после оперативного вмешательства – в 97,3 %. В группе повторных операций (15 больных) уровень слуха IV–V ст. перед повторной операцией

Таблица 1. Клиническая картина заболевания у первичных больных с большими и гигантскими вестибулярными шванномами

| Симптомы заболевания | Размеры опухоли, абс. ч. (%) | |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|
| | большие (51) | гигантские (38) |
| Мозжечковая симптоматика | 50 (98) | 38 (100) |
| Общемозговая симптоматика | 37 (73) | 28 (76) |
| Гипертензионно-гидроцефальный синдром | 1 (30) | 15 (39) |
| Стволовая симптоматика | 3 (6) * | 14 (37)* |
| Нарушение слуха (IV–V класс) | 35 (70)* | 36 (95)* |

* Разница между показателями достоверна, $p < 0,05$.

Таблица 2. Распределение больных с большими и гигантскими вестибулярными шванномами до и после операции (шкала Gardner-Robertson) в зависимости от степени снижения слуха

| Степень снижения слуха | Больные с вестибулярными шванномами | | | |
|------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------|----------------|
| | большими | | гигантскими | |
| | до операции | после операции | до операции | после операции |
| Gr. I | 1 | – | – | – |
| Gr. II | 4 | – | – | – |
| Gr. III | 11* | 1* | 2 | 1 |
| Gr. IV | 12* | 2* | 10* | 1* |
| Gr. V | 23* | 48* | 26* | 36* |
| Всего | 51 | 51 | 38 | 38 |

* $p < 0,05$.

отмечался в 87 % наблюдений, после оперативного вмешательства – у всех 15 больных.

В хирургии вестибулярных шванном большую роль играет идентификация лицевого нерва, которая бывает крайне затруднена в случаях больших и гигантских опухолей, так как часто нерв очень истончен и распластан по поверхности опухоли.

Во всех анализированных в работе наблюдениях был проведен интраоперационный мониторинг лицевого нерва.

Функциональное состояние лицевого нерва в группе первичных больших вестибулярных шванном (51 больной) и гигантских (38 больных) представлено в табл. 3.

В 70 % наблюдений (35 больных из 51) больших вестибулярных шванном до операции не отмечалось дисфункции лицевого нерва, однако после операции у 17 больных отмечалась среднетяжелая дисфункция (IV ст.) (33 % наблюдений), у 11 больных (22 % наблюдений) – тяжелая дисфункция (V ст.) и у 8 больных – полный паралич лицевого нерва (15 % наблюдений).

В 70 % наблюдений (26 больных) гигантских вестибулярных шванном в дооперационном периоде не отмечалось дисфункции лицевого нерва. Однако в послеоперационном периоде среднетяжелая дисфункция (IV ст.) отмечалась у шести больных (13,5 % наблюдений), тяжелая дисфункция (V ст.) – у 11 (30 %

наблюдений) и полный паралич лицевого нерва – у шести больных (16 % наблюдений).

В группе больных с повторными операциями (15 больных) дисфункция лицевого нерва IV–V ст. по шкале House-Brackmann до операции отмечалась у 6,6 % больных, после повторной операции – у 40 %, тотальный паралич лицевого нерва развился у 20 % больных.

Функциональное состояние V, VI и каудальной группы черепных нервов у больных с первичными вестибулярными шванномами до операции представлено в табл. 4.

В группе больных с повторными операциями уровень дооперационного дефицита черепных нервов соответствовал послеоперационному: поражение V черепного нерва было отмечено в 80 % наблюдений, VI черепного нерва – в 2,2 % наблюдений, каудальной группы черепных нервов – в 40 % наблюдений.

В связи с наличием выраженной внутричерепной гипертензии 11 больным с первичными вестибулярными шванномами были произведены ликворорунтирующие операции, из них пять в подгруппе больных с большими шванномами и шесть – в подгруппе с гигантскими опухолями, из них две операции были выполнены путем эндоскопической перфорации дна III желудочка. Из 11 указанных операций девять были выполнены до удаления опухоли.

Таблица 3. Функциональное состояние лицевого нерва у больных с большими и гигантскими вестибулярными шванномами до и после операции

| Степень дисфункции лицевого нерва | Больные с вестибулярными шванномами | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------|----------------|
| | большими | | гигантскими | |
| | до операции | после операции | до операции | после операции |
| I | 35* | 4* | 26 | 8* |
| II | 11 | 6 | 10 | 2 |
| III | 3* | 5 | 1 | 5 |
| IV | 1* | 17* | – | 6* |
| V | 1* | 11* | 1* | 11* |
| VI | – | 8* | – | 6 |
| Всего | 51 | 51 | 38 | 38 |

* p<0,05.

Таблица 4. Дефицит V, VI и каудальной группы черепных нервов у больных с первичными вестибулярными шванномами, абс. ч. (%)

| Черепной нерв | Размеры вестибулярных шванном | |
|-------------------|-------------------------------|--------------------|
| | большие опухоли | гигантские опухоли |
| V | 37 (72,5) | 32 (87) |
| VI | 1 (2) | 3 (8) |
| Каудальной группы | 4 (7,8) | 7 (19) |

*p<0,05.

В группе больных с повторными операциями ликворорешающие операции были проведены трем больным.

В обеих группах больных (с первичными и повторными операциями) невротизация лицевого нерва была проведена 33 больным (VII / XII анастомоз), из них девять операций в группе повторных вестибулярных шванном.

Стереотаксическая радиохирургия в ходе лечения больных с вестибулярными шванномами была выполнена 15 пациентам (14 больным с первичными вестибулярными шванномами и одному больному после повторного частичного удаления опухоли), и радиотерапия была проведена одному больному после повторного частичного удаления вестибулярной шванномы. Стереотаксическая радиохирургия была произведена в 12 наблюдениях после частичного удаления и в двух после субтотального удаления вестибулярной шванномы.

Такой комбинированный метод лечения больных с большими и гигантскими вестибулярными шванномами, включающий резекцию с последующим облучением резидуальной части опухоли посредством стереотаксической радиохирургии, позволил уменьшить риск развития послеоперационного неврологического дефицита, прежде всего дисфункции лицевого нерва, сохранить качество жизни больного при достижении контроля за ростом опухоли.

Средний период времени между открытым удалением вестибулярной шванномы и стереотаксической радиохирургией составил 26 месяцев, медиана – 8,5 месяцев (интервал 1,5–276). Предписанная доза для вестибулярной шванномы (отпущенная в среднем на 97,3 % объема мишени, медиана 97,9 %) колебалась в диапазоне 12,0–14,0 Гр (медиана 12,5 Гр, среднее значение 12,54 Гр). Максимальная доза составила от 12,61 до 17,99 Гр (медиана 13,82 Гр, среднее значение 14,3 Гр). Средний объем мишеней составил 7,642 см, медиана – 6,925 см³. При проведении стереотаксической радиохирургии были использованы толерантные значения доз облучения критических структур головного мозга, в том числе стволовых.

Средний период наблюдения за больными составил 30 месяцев. После стереотаксической радиохирургии в течение первого года наблюдения МРТ головного мозга проводилась каждые три месяца, далее – каждые 6–12 месяцев.

Обсуждение результатов. Сравнительный анализ клинических симптомов заболевания в группе первичных вестибулярных шванном выявил следующее: у больных с большими и гигантскими опухолями одинаково часто в клинической картине заболевания встречалась мозжечковая и общемозговая симптоматика. Однако отмечались и определенные различия в частоте встречаемости других симптомов. Так, в подгруппе больных с гигантскими вестибулярными шванномами по сравнению с большими опухолями чаще отмечался гипертензионно-гидроцефальный синдром (39 % наблюдений гигантских опухолей против 30 % наблюдений больших шванном), стволовая симптоматика (37 % наблюдений против 6 % соответственно), нарушение слуха IV–V ст. (95 % наблюдений против 70 %).

Хирургическое лечение больших и гигантских вестибулярных шванном было призвано, в первую очередь, обеспечить декомпрессию ствола головного мозга с целью сохранения жизни пациента, что и было сделано во всех анализируемых наблюдениях.

Тотальное удаление опухоли в подгруппе вестибулярных шванном больших размеров удалось произвести в 13 наблюдениях из 51 (≈25 %), в подгруппе гигантских опухолей – в трех наблюдениях из 38 (≈8 %).

В группе с повторными операциями тотальное удаление опухоли удалось произвести у 13 % больных.

Основными причинами субтотального и частичного удаления вестибулярных шванном явились повышенная кровоточивость опухоли, ее тесная взаимосвязь со стволом головного мозга, а также с лицевым и каудальными черепными нервами, отек ткани мозжечка. В случаях повторных операций резекция резидуальных рецидивирующих вестибулярных шванном обычно была крайне затруднена в связи с наличием рубцовой ткани и отсутствием четкой арахноидальной границы между опухолью и стволом головного мозга, сосудами и нервами.

Послеоперационная летальность составила 2,88 % (три больных из 104 пациентов). Во всех трех наблюдениях было произведено частичное удаление опухоли (два больных с первичной вестибулярной шванномой и один больной с продолженным ростом опухоли через четыре года после ее удаления). Основной причиной витальных нарушений были дисгемические расстройства в стволе головного мозга.

Сравнительный анализ функционального состояния лицевого нерва в до- и послеоперационном периоде у больных с первичными большими и гигантскими вестибулярными шванномами выявил следующее: в каждой из анализируемых подгрупп в 70 % наблюдений до операции не была отмечена дисфункция лицевого нерва. После операции тяжелая дисфункция (V ст.) была отмечена в 22 % наблюдений больших вестибулярных шванном и в 30 % наблюдений гигантских опухолей. Полный паралич лицевого нерва отмечен практически в одинаковом количестве наблюдений в каждой из подгрупп – 15 % наблюдений (большие опухоли) и 16 % наблюдений (гигантские опухоли). Сохранение лицевого нерва во время удаления больших и гигантских вестибулярных шванном представляет собой трудную задачу в связи с тем, что его диссекция на всем протяжении, а также сохранение его функции бывают крайне затруднены.

В группе больных с повторными операциями тяжелая дисфункция лицевого нерва еще до операции отмечалась в 6,6 % наблюдений, после повторной операции она возросла до 20 %.

Сравнительный анализ функции слуха в двух подгруппах первичных вестибулярных шванном показал, что уровень слуха IV–V ст. (шкала Gardner-Robertson) чаще встречался у больных с гигантскими вестибулярными шванномами по сравнению с большими опухолями (95 и 70 % наблюдений). В послеоперационном периоде указанный уровень слуха был отмечен в равной степени в обеих подгруппах (97,3 и 98,0 % наблюдений соответственно).

В случаях повторных операций указанный уровень слуха с 87 % наблюдений увеличился до 100 % в послеоперационном периоде.

Сравнительный анализ функционального состояния V, VI и каудальной группы черепных нервов в группе первичных вестибулярных шванном свидетельствовал о большей частоте вовлечения их в процесс у больных с гигантскими опухолями и у больных с повторными опухолями по сравнению с большими, имеющими большие вестибулярные шванномы.

По мнению L.D. Lunsford [2], даже в высокоспециализированных отделениях удаление больших вестибулярных шванном сопровождается неврологическими симптомами. Автор отмечает, что в их собственной серии из 800 вестибулярных шванном около

14 % больных подверглись одной или больше хирургическим операциям перед радиохирургией. По мнению авторов [2], при больших вестибулярных шванномах больным целесообразно проводить комбинированное лечение – хирургию и радиохирургию. В подобных случаях они проводят хирургическое уменьшение объема опухоли с целью устранения прежде всего компрессии ствола головного мозга, а затем на ее резидуальной части применяют радиохирургию, включая порцию опухоли в слуховом канале.

Этой же точки зрения придерживаются и авторы [5, 9, 11].

На нашем клиническом материале контроль за ростом опухоли был достигнут у 92 % больных, при этом у 68 % больных отмечалось уменьшение размеров опухоли в динамике, у 24 % больных размеры опухоли оставались стабильными, в 8 % случаев определялось увеличение размеров опухоли через 6, 12, и 18 месяцев после стереотаксической радиохирургии, что сопровождалось увеличением перифокального отека и формированием зоны постлучевого некроза в центре опухоли.

После стереотаксической радиохирургии у 74 % больных отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе: наблюдались регресс статокординаторных нарушений, уменьшение степени дисфункции лицевого нерва, частичный регресс симптомов тройничной нейропатии.

На рис. 1 и рис. 2 (а, б) представлено клиническое наблюдение больной К., 41 года, с вестибулярной шванномой слева больших размеров, вызывающей выраженную компрессию стволовых отделов головного мозга и IV желудочка (по классификации Коос IV ст.), рис. 1. Применен комбинированный метод лечения, включающий парциальное удаление опухоли, ликворощунтирующую операцию и радиохирургическое лечение резидуальной части шванномы через 2 месяца после открытой операции (рис. 2, а). По данным МРТ с в/в парамагнитным контрастированием через 20 месяцев после удаления и 18 месяцев после стереотаксической радиохирургии резидуальная часть опухоли уменьшилась в размерах на 72 % (по классификации Коос II ст.), рис. 2, б. Клинически также имела место положительная динамика в виде значительного уменьшения головных болей и статокординаторных расстройств, полного регресса зрительных нарушений, при



Рис. 1. МРТ головного мозга больной К., 41 год., T2 взвешенные изображения, аксиальная проекция, до лечения

a

б

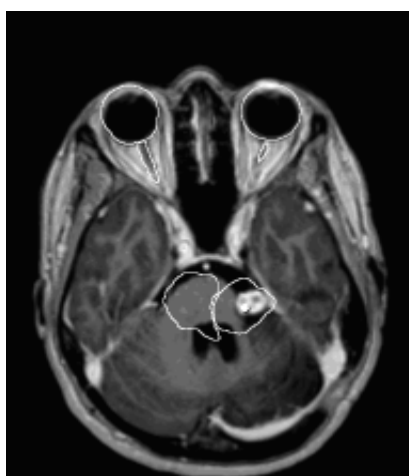


Рис. 2. МРТ головного мозга больной К., 41 год. T1 взвешенные изображения с в/в парамагнитным контрастированием, аксиальная проекция:
a – через 2 мес после парциального удаления, на момент проведения радиохирургического лечения; *б* – через 20 мес после парциального удаления и 18 мес после радиохирургического лечения резидуальной части вестибулярной шванномы

этом функция лицевого нерва была сохранена полностью (по шкале House-Brackmann I ст.).

В группе первичных вестибулярных шванном из 87 выживших больных катамнез был изучен у 66 (76 % наблюдений) в сроки от трех до 36 месяцев (в среднем 14 месяцев). Из 66 больных у 13 после субтотального и частичного удаления опухоли была произведена стереотаксическая радиохирургия.

Функциональное состояние лицевого нерва после проведенной невротизации у 18 больных улучшилось и в большинстве случаев расценивалось как III–IV ст. по шкале House-Brackmann. В указанные сроки ни у одного больного не было отмечено продолженного роста опухоли. Из повторно оперированных больных катамнез известен у

двух больных – через 6 и 11 месяцев после повторного частичного удаления опухоли; признаков продолженного роста шванномы выявлено не было.

Выводы

1. Хирургическое лечение проведено 104 больным с большими и гигантскими вестибулярными шванномами (100 % наблюдений), комбинированное лечение – у 15 больных (14,4 % наблюдений), тотальное удаление опухолей выполнено у 18 больных (17,3 % наблюдений), субтотальное – у 42 (40,4 % наблюдений), частичное удаление – у 44 больных (42,3 % наблюдений).

2. Сравнительный анализ функции слуха у больных с большими и гигантскими вестибулярными шванномами до и после опе-

рации выявил усугубление симптоматики (IV–V ст.) с 70 % наблюдений перед операцией до 98 % наблюдений после нее в группе больших опухолей, с 95 % наблюдений до 97,3 % в группе гигантских опухолей, с 87 % наблюдений до 100 % наблюдений после повторных операций.

3. Сравнительный анализ функции лицевого нерва у больных с большими и гигантскими вестибулярными шванномами до и после операции выявил ухудшение его функ-

ции (5-я тяжелая степень – с 2 % наблюдений перед операцией до 21,5 % наблюдений после нее в группе больших опухолей, с 26 до 29 % в группе гигантских опухолей и с 6,6 до 40 % наблюдений в группе повторных опухолей.

4. При неполном удалении опухоли с целью сохранения функции лицевого нерва показано комбинированное лечение. Контроль за ростом опухоли после использования стереотаксической радиохирургии достигнут в 92 % наблюдений.

Литература

1. *Lancer M.* Epidemiology, pathogenesis and genetics of acoustic tumors / M. Lancer, S.A. Sussman, K. Frazer // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 1992. – Vol. 25. – P. 499–520.
2. Pollock B.E. Vestibular schwannoma management in the next century: A radiosurgical perspective / B.E. Pollock, L.D. Lunsford, G. Noren // *Neurosurgery.* – 1998. – Vol. 43. – P. 475–483.
3. *Whitmore R.C.* Decision analysis of treatment options for vestibular schwannoma / R.C. Whitmore, C. Urban // *J. Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 114. – P. 400–413.
4. *Злотник Э.И.* К вопросу о тотальном удалении невринома слухового нерва / Э.И. Злотник, И.А. Склют, Р.А. Куприяненко // *Вопросы нейрохирургии.* – 1961. – № 1. – С. 41–44.
5. *El-Kashlan H.K.* Recurrence of acoustic neuroma after incomplete resection / H.K. El-Kashlan, Y. Zeintoun, H.A. Arts // *Am. J. Otol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 389–392.
6. *Gamache F.* Acoustic Neuroma / eds. M. Tos, J. Thomsen. – Amsterdam: Kugler, 1992. – P. 705–707.
7. Хирургическое лечение невринома VIII нерва больших и гигантских размеров: особенности хирургической тактики и результаты лечения / М.М. Тастанбеков, В.Е. Олюшин, В.П. Берснев и др. // *Нейрохирургия.* – 2010. – № 3. – С. 25–29.
8. Improving outcomes in patient with vestibular schwannomas: microsurgery versus radiosurgery / J.M. Sarmiento, S. Patel, D. Mukherjee, C.G. Patil // *J. Neurosurgical Sciences.* – 2013. – Vol. 57. – P. 23–44.
9. Radiosurgery as treatment for acoustic neuroma. Ten years' experience / J.L. Carratala, V.E. Garcia, M.O. Albroch et al // *Acta Otorhinolaryngol Esp.* – 2014. – Vol. 65. – P. 327–331.
10. *Земскова О.В.* Сучасні підходи до лікування вестибулярних шваном у хворих при нейрофіброматозі II типу з застосуванням радіохірургії / О.В. Земскова, О.Ю. Чувашова // *Український нейрохірургічний журнал.* – 2014. – № 3. – С. 66–71. – Режим доступу : URL : <http://theunj.org/article/view/47497>
11. *Земскова О.В.* Роль радиохірургії в комбінованому ліченні вестибулярних шванном больших размеров / О.В. Земскова // *Український нейрохірургічний журнал.* – 2015. – № 2. – С. 64–69. – Режим доступу : URL : <http://theunj.org/article/view/45300>
12. The changing face of acoustic neuroma management in the USA: Analysis of the 1998 and 2008 patient surveys from the acoustic neuroma association / Patel Jaymin Patel, Rohit Vasan, Harry van Loveren, Katheryne Downes, Siviero Agazzi // *Br. J. Neurosurgery.* – 2014. – Vol. 28, № 1 – P. 20–24.
13. Results for local control and functional outcome after linac-based image-guided stereotactic radiosurgery in 190 patients with vestibular schwannoma / H. Badakhshi, R. Graf, D. Synowitz et al. // *J. Radiat. Res.* – 2013. – Vol. 55, № 2. – P. 228–292.
14. *Iwai Y.* Surgery combined with radiosurgery of large acoustic neuromas // Y. Iwai, K. Yamanaka, T. Ishiguro // *Surg. Neural.* – 2003. – Vol. 59. – P. 283–291.

Л.М. Вербова, В.В. Гудков, П.М. Оніщенко, В.О. Федірко, О.Н. Лисяний, Д.М. Цюрупа, О.Ю. Чувашова, А.Б. Грязов, О.В. Земскова, І.В. Кручок, О.Є. Скобська, І.Г. Кисельова, Т.А. Малишева
ЛІКУВАННЯ ВЕЛИКИХ І ГІГАНТСЬКИХ ВЕСТИБУЛЯРНИХ ШВАНОМ І ЙОГО РЕЗУЛЬТАТИ

Проаналізовано результати лікування 104 хворих з великими (30–40 мм) і гігантськими (> 40 мм) вестибулярними шванномами. З первинними пухлинами було 89 хворих, з резидуальними/

рецидивуючими пухлинами – 15 хворих. П'ятнадцяти пацієнтам після субтотального і часткового видалення пухлин була виконана радіохірургія і одному хворому після повторного часткового видалення пухлини була виконана радіотерапія. Рівень післяопераційної летальності склав 2,88 % (два хворих після первинної операції і один хворий після повторної). Основні причини смерті – дисгемічні стовбурові порушення. Після операцій з приводу великих і гігантських вестибулярних шваном збільшився ступінь дисфункції черепних нервів. Рівень контролю за ростом пухлини після радіохірургії склав 92 %. Комбіноване лікування виконано 15 хворим (14,4 %), тотальне видалення пухлини – 18 хворим (17,3 %), субтотальне – 42 хворим (40,4 %), часткове видалення – 44 хворим (42,3 %). При неповному видаленні пухлини з метою збереження функції лицьового нерва показано комбіноване лікування.

Ключові слова: вестибулярні шванноми, хірургічне лікування, стереотаксична радіохірургія.

L.N. Verbova, V.V. Gudkov, P.M. Onishchenko, V.O. Fedirko, A.N. Lisyany, D.M. Tsyurupa, O.Yu. Chuvashova, A.B. Gryazov, O.V. Zemskova, I.V. Kruchok, O.E. Skobskaya, I.G. Kiseleva, T.A. Malysheva

TREATMENT OF LARGE AND GIANT VESTIBULAR SCHWANNOMAS AND ITS RESULTS

The results of treatment of 104 patients with large (30–40 mm) and giant (>40 mm) vestibular schwannomas were analyzed. The primary tumors were seen in 89 patients, residual and recurrence tumors – 15 cases. Stereotactic radiosurgery was used in 15 patients with subtotal and partial removal of tumor, and radiotherapy was done in one patient with repeated partial removal. Mortality rate was 2.88% (2 patients after primary surgery and one patient after reoperation). The main reasons of the death were disgenic disorders in the brainstem. Dysfunction of cranial nerves was increased after surgery. Following radiosurgery the tumor growth control was achieved in 92% of patients. Surgery was done in 104 patients with large and giant vestibular schwannomas (100%), combined treatment – in 15 patients (14.4%). The total resection of tumors was possible in 18 patients (17.3%), subtotal – in 42 patients (40.4%), partial removal – in 44 patients (42.3%). Combined treatment may be employed as treatment strategies for incomplete removal of large, and giant vestibular schwannomas for the preservation of facial nerve.

Key words: vestibular schwannomas, surgery treatment, stereotactic radiosurgery.

Поступила 30.11.15

ХІРУРГІЯ

УДК 616.27:616-006

*В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.В. Ткаченко**ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України»,
м. Харків***ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ НОВОУТВОРЕНЬ СЕРЕДОСТІННЯ**

Представлені результати обстеження та лікування 165 пацієнтів з приводу об'ємних утворень середостіння. Сформульовані в ході дослідження показання і протипоказання до різних видів хірургічного втручання дозволили домогтися зниження рівня загальної летальності, кількості експлоративних втручань і післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: діагностика, хірургічне лікування, відеоторакоскопія.

Об'ємні утворення середостіння являють собою особливу групу різних за гістогенетичною структурою патологічних процесів. У 65 % хворих вони представлені збільшеними лімфатичними вузлами, у 30 % – солідними пухлинами і у 5 % – кістами [1, 2].

На частку всіх пухлин середостіння доводиться 3–7 % злоякісних процесів, що робить проблему їх діагностики і лікування особливо актуальною. Останнє десятиліття відзначено широким розповсюдженням відеоторакоскопії при діагностиці та лікуванні хірургічних захворювань органів грудної порожнини [3–5].

Новоутворення середостіння є найбільш підходящою моделлю повноцінного використання відеоендоскопічних технологій [6, 7]. З одного боку, медіастинальні новоутворення, будучи різноманітною групою пухлин і кіст, часто вимагають надійної гістологічної верифікації [4, 8]; з іншого боку, локалізація новоутворень в середостінні припускає травматичний хірургічний доступ для їх видалення, що особливо погіршує функціональні результати лікування невеликих пухлин і кіст середостіння, тому торакоскопія виступає як мініінвазивна альтернатива [1, 2, 9].

Вибір лікувальної тактики топографообумовлений анатомічними особливостями середостіння, різноманітністю новоутворень при подібності їх клінічних і рентгенологіч-

них ознак. Є визнаним, що морфологічний діагноз при захворюваннях легень, плеври та середостіння залишається необхідною умовою адекватної терапії в багатьох випадках [8].

Інші методи клінічної та інструментальної діагностики зазначеної патології, включаючи комп'ютерну томографію, ядерно-магнітно-резонансну томографію, ультразвукову діагностику, дозволяють одержати важливі відомості про локалізацію, структуру, ступінь поширеності ураження, його взаємовідношення з навколишніми тканинами [9]. Однак результати зазначених методів нерідко містять у собі ознаки цілих груп можливих захворювань, при яких лікувальна тактика виявляється різною [2].

Торакоскопія вважається найбільш оптимальним і ефективним диференційно-діагностичним методом. Вона забезпечує візуальну оцінку внутрішньогрудного патологічного процесу, створює умови для візуально контрольованої біопсії та виконання деяких маніпуляцій лікувальної направленості [5].

Відеоторакоскопія розроблялася як наступний рівень традиційної торакоскопії. Однак в процесі її впровадження виявилось, що вона забезпечує значно ширші можливості візуалізації, доступність операційного поля для огляду не тільки хірургом, а й асистентами і, відповідно, можливість виконання зна-

чно складніших маніпуляцій за участю декількох оперуючих [4]. Інструменти і маніпулятори, що були розроблені для відеоторакоскопії і використання яких стало можливим тільки при відеоторакоскопії, дали підставу розглядати її як якісно нову методологію, що відрізняється від традиційної торакаоскопії і потребує окремого визначення місця в арсеналі хірургічних засобів.

Матеріал і методи. Було обстежено 165 пацієнтів з приводу об'ємних утворень середостіння віком від 18 до 72 років. Жінок було 113, чоловіків – 52.

Новоутворення середостіння та їх кількість у пацієнтів були наступними:

| Новоутворення середостіння | Кількість, абс. ч.(%) |
|--------------------------------|-----------------------|
| Доброякісні новоутворення | 73 (44,2) |
| Абдоміно-медіастинальна ліпома | 34 (20,6) |
| Тімоми | 11(6,7) |
| Зоб | 10(6,1) |
| Неврогенні пухлини | 8 (4,8) |
| Ліпома середостіння | 8 (4,8) |
| Гемангіома | 1 (0,6) |
| Ангіофіброліпома | 1 (0,6) |
| Злоякісні новоутворення | 34 (20,6) |
| Злоякісні лімфоми | 18 (10,9) |
| Рак легень | 7 (4,2) |
| Злоякісна тімома | 5 (3,03) |
| Мезотеліома | 2 (1,2) |
| Злоякісні неврогенні пухлини | 2 (1,2) |
| Кісти | 32 (19,4) |
| Целомічна кіста перикарда | 15(9,1) |
| Бронхогенна кіста | 11 (6,7) |
| Дермоїдні кісти | 6 (3,6) |
| Інші | 23 (13,9) |
| Всього | 162 (98,2) |

У трьох (1,8 %) пацієнтів, які поступили до клініки з приводу об'ємного утворення середостіння, при обстеженні патології не виявлено.

Всім хворим проводилося комплексне обстеження, що включало клінічне, рентгенологічне, інструментальне, лабораторне. Хворих, у яких дослідження вважалося інформативним, було поділено на чотири групи: 1-ша – висновок збігається з гістологічно верифікованим діагнозом; 2-га – висновок збігається з клінічним діагнозом без гістологічної верифікації; 3-тя – у яких наведено опис патологічного процесу: розміри, форму, локалізацію, рухливість, зв'язок з оточуючими структурами, характеристика його як доброякісного або злоякісного, але нозологія не визначена; 4-та – висновок помилковий – спо-

стерігаються розбіжності з гістологічним діагнозом.

Результати та їх обговорення. Багато в чому проведення своєчасних діагностичних і лікувальних заходів ускладнює та обставина, що клінічна картина захворювання на ранніх стадіях протікає безсимптомно. Тому основним діагностичним методом був і залишається дотепер рентгенологічний. У наших дослідженнях рентгенодіагностика проводилася всім 165 пацієнтам. Чутливість рентгенологічного дослідження для всіх пацієнтів склала 100 %, специфічність – 83,3 %. Індекс точності – 96,7 %. Достовірність методу підтверджується статистично значущими відмінностями між групами пацієнтів з задовільними і помилковими результатами діагностики ($p < 0,001$).

Ультразвукова діагностика була проведена 117 пацієнтам. Неінформативними виявилися 5 досліджень (4,3 %), що пов'язано з наявністю прошарку легеневої тканини. В 112 випадках була отримана вичерпна інформація про локалізацію, поширеність процесу відносно оточуючих структур. Незадовільними вважаємо результати, при яких передбачуваний діагноз не збігся з остаточним, а також випадки, коли метод був неінформативним (11,1 %). Решту результатів визнано задовільними (88,9 %), тому що була отримана необхідна інформація для вибору подальшої тактики. Чутливість методу, за нашими даними, склала 95,1 %; специфічність – 50 %, індекс точності – 93,4 %.

Комп'ютерна томографія грудної клітки виконана 44 пацієнтам (26,1 %). Метод є достовірним, що підтверджується статистично значущими відмінностями між групами з задовільними і помилковими результатами дослідження ($p < 0,001$). Чутливість методу – 97,3 %, специфічність – 33,3 %, індекс точності – 92,5 %. При аналізі промєневих методів діагностики виявлено, що чутливість, специфічність та індекс точності вищі при рентгенологічному методі. Тому його слід використовувати як скринінговий.

Враховуючи найбільш високу специфічність трансторакального ультразвукового дослідження, ми використовували цей метод для визначення показань до інвазивних методик і до хірургічного лікування. Комп'ютерна томографія грудної клітки призначається при необхідності уточнення та отримання більш повної інформації про оточуючі структури та їх утворення. Остаточний мор-

фологічний діагноз може бути встановлений тільки за допомогою інвазивних методів діагностики. Виконано 37 відеоторакоскопічних операцій (2014–2015 рр.) з приводу утворень середостіння. Їх можна розподілити на два основних типи: лікувальні – їх було 5 (13,5 %) і діагностичні – 32 (86,5 %). Чутливість діагностичної відеоторакоскопії становить 60,7 %; специфічність для даної групи хворих – 100 %. Відмінності між порівнюваними групами досліджень з задовільними і незадовільними результатами є достовірними ($p < 0,05$). Набутий досвід дозволив уточнити показання і протипоказання до відеоторакоскопії з діагностичною метою.

Показання до відеоторакоскопії:

- необхідність верифікації морфологічного діагнозу об'ємного утворення;
- необхідність уточнення поширеності патологічного процесу.

До загальних протипоказань відносяться захворювання або стан пацієнтів, при яких взагалі сумнівною є виправданість хірургічного втручання, тобто декомпенсовані органи дисфункції:

- дихальна недостатність III стадії;
- серцева недостатність III–IV ФК;
- печінково-ниркова недостатність і цукровий діабет у фазі декомпенсації;
- гостра стадія інфаркту міокарда;
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- порушення згортання крові;
- пізні терміни вагітності;
- генералізована грибкова і вірусна інфекція.

Місцевими протипоказаннями є наступні:

- пухлинні утворення, що підлягають обов'язковому видаленню при абсолютній впевненості в радикальності майбутнього втручання;
- рідинні утворення, підозрілі на судинну пухлину або аневризму.

Для отримання морфологічної структури утворення використовували й інші інвазивні методики, такі як трансторакальна і трансbronхіальна пункція, біопсія периферійного лімфовузла і, нарешті, діагностична торакотомія.

Проведено порівняльний аналіз їх застосування за останні роки. Внаслідок збільшення діагностичних торакоскопій і використання біопсії лімфовузлів зменшується відсоток малоінформативних пункційних біопсій і діагностичних торакотомій. Отже, відеоторакоскопія в діагностиці новоутворень середостіння є втручанням, що відзначається

малим травматизмом, відсутністю ускладнень, коротким післяопераційним періодом. У той же час вона дозволяє верифікувати діагноз і визначити тактику лікування.

На основі діагностичних заходів у пацієнтів з об'ємними утвореннями середостіння був знайдений оптимальний алгоритм, що дозволяє в короткі терміни встановити діагноз і визначити тактику лікування хворих.

З приводу об'ємних утворень середостіння прооперовано 122 (73,9 %) хворих від усіх обстежених. Радикальних втручань було 96 (78,7 %), експлоративних – 5 (4,1 %), діагностичних 12 (9,8 %), паліативних – 9 (7,4 %). У більшості пацієнтів видалено пухлинне утворення або кіста (84; 68,9 %). Резекція новоутворення виконана у 11 (9,0 %) хворих. Біопсій під час порожнинних операцій було 17 (13,9 %), до їх числа увійшли діагностичні та експлоративні. Комбінованих хірургічних втручань виконано 10 (8,2 %).

Локалізація і поширеність об'ємного процесу визначають вибір оперативного доступу. У післяопераційному періоді було 5 (4,1 %) ускладнень. У трьох випадках для їх ліквідації потрібна була повторна операція, у двох вдалося впоратися консервативно. Померло 4 пацієнти (3,3 % від числа оперованих). Грунтуючись на власному досвіді, вважаємо показаннями до хірургічного втручання: усі резектабельні злоякісні пухлини середостіння, за винятком медіастинальних лімфом; доброякісні пухлини; усі утворення середостіння, гістологічний діагноз яких не вдалося уточнити малоінвазивними методами; синдром медіастинальної компресії незалежно від ступеня зрілості і стадії процесу; кістозні утворення. Протипоказання до хірургічного втручання: декомпенсовані органи дисфункції; метастатичний плеврит і перикардит; віддалені метастази; рентгенологічно і ендоскопічно виявлено проростання пухлинно-стравоходу, трахеї і головних бронхів.

Таким чином, трансторакальне ультразвукове дослідження рекомендується виконувати з урахуванням даних рентгенологічного обстеження. При оцінці об'ємного новоутворення необхідно охарактеризувати наступні ехографічні ознаки: форму, розміри (для рідинних утворень об'єм), ехогенність, контури, ехоструктуру, наявність капсули, проростання в стінку судин та інші органи, наявність випоту в плевральній порожнині.

За потреби виконання біопсії трансторакальне ультразвукове дослідження дає мож-

ливість визначити оптимальний доступ для отримання матеріалу. Якщо на етапі неінвазивної діагностики стає зрозуміло, що новоутворення за сукупністю ознак має доброякісний характер і можливо радикальне його видалення, то виконувати діагностичну торакоскопію і домагатися доопераційної морфологічної верифікації недоцільно.

Недоцільно виконувати діагностичну торакоскопію при виявленні рідинного утворення, підозрілого на судинну пухлину або аневризму. У зв'язку з тим, що візуальний контроль обмежений, пальпація і визначення точних меж

об'єкта неможливі, а біопсія небезпечна, дослідження виявляється неінформативним.

Діагностична відеоторакоскопія дає можливість отримати матеріал для гістологічного дослідження і оцінити взаємовідношення утворення з іншими органами в 65,6 % випадків.

Сформульовані в ході дослідження показання і протипоказання до різних видів хірургічного втручання дозволили домогтися низької загальної летальності (2,4 %), невеликої кількості експлоративних втручань (4,1 %) і післяопераційних ускладнень (4,1 %).

Література

1. Волобуев А.В. Видеоторакоскопия в диагностике опухолевых заболеваний легких и плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Волобуев. – Москва, 2006. – 23 с.
2. Мироненко Д.Е. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении метастатического поражения легких и плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Е. Мироненко. – Москва, 2010. – 24 с.
3. Афанасьев С.Г. Видеоторакоскопия как метод дифференциальной диагностики внутригрудных новообразований / С.Г. Афанасьев, А.В. Августинович, М.Ю. Волков // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Приложение № 2 – С. 9–10.
4. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions a meta-analysis / M.K. Gould, C.C. Maclean, W.G. Kuschner, et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 285 (7). – P. 914–24.
5. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection / B. D. Kozower, S. Sheng, S.M. O'Brien, et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 90 (3). – P. 875–81.
6. Chrysanthis M.G. Autofluorescence videothoracoscopy in exudative pleural effusions: preliminary results / M.G. Chrysanthis, J.P. Janssen // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – № 6. – P. 989–92.
7. Approaching the high-risk patient: sublobar resection, stereotactic body radiation therapy, or radiofrequency ablation / H.C. Fernando, M. Schuchert, R. Landreneau, B.T. Daly // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 89 (6). – P. 2123–2127.
8. Клименко В.Н. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении одиночных округлых образований легкого / В.Н. Клименко, А.С. Барчук, В.Г. Лемехов // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – № 3. – С. 349–352.
9. Видеоторакоскопия в дифференциальной диагностике и лечении периферических образований легких / Б.Н. Котив, А.П. Чуприна, Д.А. Ясюченя, Д.М. Мельник // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 18–21.
10. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage Inon-small cell lung cancer / M.J. Schuchert, B.L. Pettiford, S. Keeley, et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 84 (3). – P. 926–932.

В.В. Бойко, А.Г. Краснояружский, В.В. Ткаченко

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Представлены результаты обследования и лечения 165 пациентов по поводу объемных образований средостения. Сформулированные в ходе исследования показания и противопоказания к различным видам хирургического вмешательства позволили достичь снижения уровня общей летальности, количества эксплоративных вмешательств и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: диагностика, хирургическое лечение, видеоторакоскопия.

V.V. Boyko, A.G. Krasnojaruzhsky, V.V. Tkachenko

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF A COMPREHENSIVE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUMORS MEDIASTINUM

The results of examination and treatment of 165 patients over the mediastinal space-occupying lesions. Formulated during the research indications and contraindications for various types of surgery have led to reduction in total mortality, number explorative interventions and postoperative complications.

Key words: diagnosis, surgical treatment, videothoracoscopy.

Поступила 08.10.15

УРОЛОГІЯ

УДК [616.62-002.2-039.35-02:617.17]0-089:611.62

*В.М. Демченко**Харківський національний медичний університет
КУОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала», м. Харків***РЕЦИДИВУЮЧИЙ ПОСТКОЇТАЛЬНИЙ ЦИСТИТ У ЖІНОК.
ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ**

Невизначеність поглядів на проблему і відсутність уніфікованого підходу до лікування суттєво обмежує можливості надання кваліфікованої медичної допомоги жінкам, які страждають на рецидивуючий посткоїтальний цистит. Очевидно, що тактика перманентного купірування загострень є патогенетично необґрунтованою і тому недостатньо ефективною, а рішення проблеми знаходиться в площині превентивних заходів, що знижують ризик рецидивів. Однак саме профілактичні аспекти характеризуються відсутністю єдності поглядів і методології.

Ключові слова: рецидивуючий цистит, молоді жінки, анатомічні передумови, профілактика, хірургічне лікування.

В урогінекологічній практиці доволі часто доводиться зіштовхуватися з тим, що молоді жінки звертаються зі скаргами, характерними для банального циститу або уретриту, що виникають після сексуальних контактів, клініко-лабораторне обстеження яких не виявляє значущих патологічних відхилень, а стандартна антибактеріальна терапія надає позитивний, але тимчасовий ефект [1, 2]. Жінки звертаються за допомогою знову і знову з претензією, що лікування не допомогло, активно відвідують суміжних фахівців і інколи доводять лікаря до стану «професійного відчаю».

Зазнаючи фізичні і моральні страждання через постійну дизурію, такі пацієнтки часто ухиляються від інтимної близькості, що привносить дисгармонію в сімейні стосунки, веде до конфліктів і надає проблемі яскраво виражений соціальний відтінок [3, 4].

Наразі існує кілька десятків термінологічних понять, які в тій чи іншій мірі інтерпретують рецидивуючу дизурію у жінок: жіночий уретральний синдром, цисталгія, цистопатія, асептичний уретрит, невралгія сечового міхура, генітально-міхурова дисфункція, гінекологічний невроз сечового міхура та ін. [5, 6].

В останні роки найбільш вживаним є термін рецидивуючі (рекурентні) неускладнені інфекції нижніх сечових шляхів як збірне поняття, що об'єднує запальні захворювання уретри і сечового міхура у невагітних пацієнток віком 16–65 років, що супроводжуються однотипними клінічними проявами без лихоманки [7]. За даними авторів [8], секс-індукований цистит становить близько 60 % у структурі рецидивуючих неускладнених інфекцій нижніх сечових шляхів і до 10 % серед жінок репродуктивного віку, які ведуть активне статеве життя.

В етіопатогенезі рекурентної секс-індукованої (посткоїтальної) дизурії основне значення надається реінфікуванню сечового тракту під час статевих контактів, чому сприяють анатомо-фізіологічні особливості жіночого організму та індивідуальні варіації топології зовнішнього отвору уретри – так звана вагінальна ектопія уретри і її гіпермобільність на тлі уретрогіменальних спайок – залишків дівочої плівки [5, 9–11].

Лікування рекурентної дизурії є досить нетривіальною задачею. Найбільшого поширення здобув профілактичний прийом антибіотиків відразу після статевого контакту.

© В.М. Демченко, 2015

Запропонована зараз превентивна анти-мікробна стратегія при рецидивуючій інфекції нижніх сечових шляхів включає три основні компоненти: безперервну профілактику, пост-коїтальну профілактику, термінове самолікування при загостренні захворювання, а також безліч варіантів лікувальних схем [12–15].

Однак навіть з урахуванням чутливості мікроорганізмів у третині випадків (34 %) це не дає очікуваного ефекту через селекцію резистентних штамів, побічні й алергічні реакції. Крім того, такі режими, як правило, негативно сприймаються пацієнтками через страх завагітніти на тлі прийому антибіотиків і економічно мало вигідні [7].

У найближчій перспективі альтернативою антибіотикам можуть стати методики, що знаходяться у стадії розробки і клінічних випробувань, такі як вакцинація, бактеріальна інтерференція (конкурентна взаємодія між близькородинними мікроорганізмами), місцеве застосування вуглеводів (гіалуронова кислота) та деякі інші [16–18], реальну ефективність яких ще належить оцінити. У ряді досліджень показано доцільність застосування нестероїдних протизапальних засобів (зокрема ібупрофену) замість антибіотиків при неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів, які проявили подібну ефективність із купірування клінічних проявів загострення захворювання [19, 20].

В останні роки одержав розвиток хірургічний підхід до лікування рекурентної дизурії.

Тим не менш, частіше за все без усунення анатомічних передумов, що створюють підставу для інфікування нижніх сечових шляхів у жінок при статевих контактах, лікування цієї категорії пацієнток практично є безперспективним.

Перші спроби хірургічного лікування при рекурентній дизурії відносяться до 60-х років ХХ століття. Американський урогінеколог

R.C. Hirschhorn в 1965 р. запропонував відносно нескладну коригуючу операцію – гіменопластику [21]. Сенса її полягає в широкому поперечному розтині уретрогіменальних спайок і зшиванні розрізу в повздовжньому напрямку (рис. 1).

Гіменопластика виявилася досить ефективною (до 90 %) лише за наявності виражених уретрогіменальних спайок у жінок [22], але практично не приносила полегшення у випадках вагінальної ектопії зовнішнього отвору уретри.

У 1999 р. О.Б. Лоран зі співавт. [23] запропонував операцію – транспозицію зовнішнього отвору уретри, що певною мірою усуває зазначену анатомічну передумову (рис. 2, а, б, в, г). Сенса її полягає в повздовжньому розтині тканин від клітора до зовнішнього отвору уретри з облямованим розрізом останнього (б), гострому виділенні дистального відділу уретри протягом 1,5–2,0 см (в) і переміщенні його до сформованого ложа під ніжками клітора (г).

Зазначена операція здобула популярність і з незначними технічними варіаціями (зокрема, з формуванням чи без такого підслизового тунелю) в подальшому була відтворена багатьма авторами [24–26]. Загальними рисами подібних операцій є циркулярна мобілізація уретри і транспозиція її в напрямку клітора [9, 25, 27–31].

Основний недолік операцій пов'язаний з необхідністю саме циркулярної мобілізації уретри, що чревато порушенням кровопостачання, іннервацією, неспроможністю швів, формуванням стриктур і рецидивом захворювання – 18,5–36,3 % [25, 27, 31].

За даними Т.І. Дерев'янка [32], із 22 оперованих жінок у 9 (40,1 %) мали місце розростання сполучної тканини у вигляді тонких рубців післяопераційної ділянки, фіксуючих і підтягуючих міатус до місця висхідного атипичного розташування, що викликало

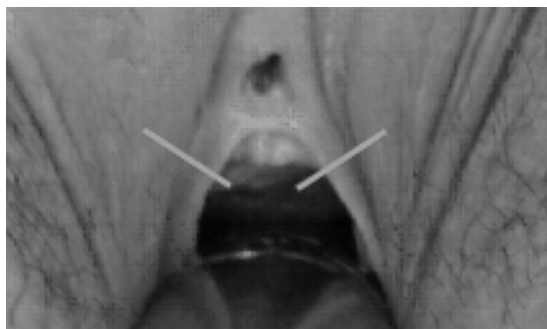


Рис. 1. Гіменопластика за R.C. Hirschhorn [21], показані лінії поперечних розрізів

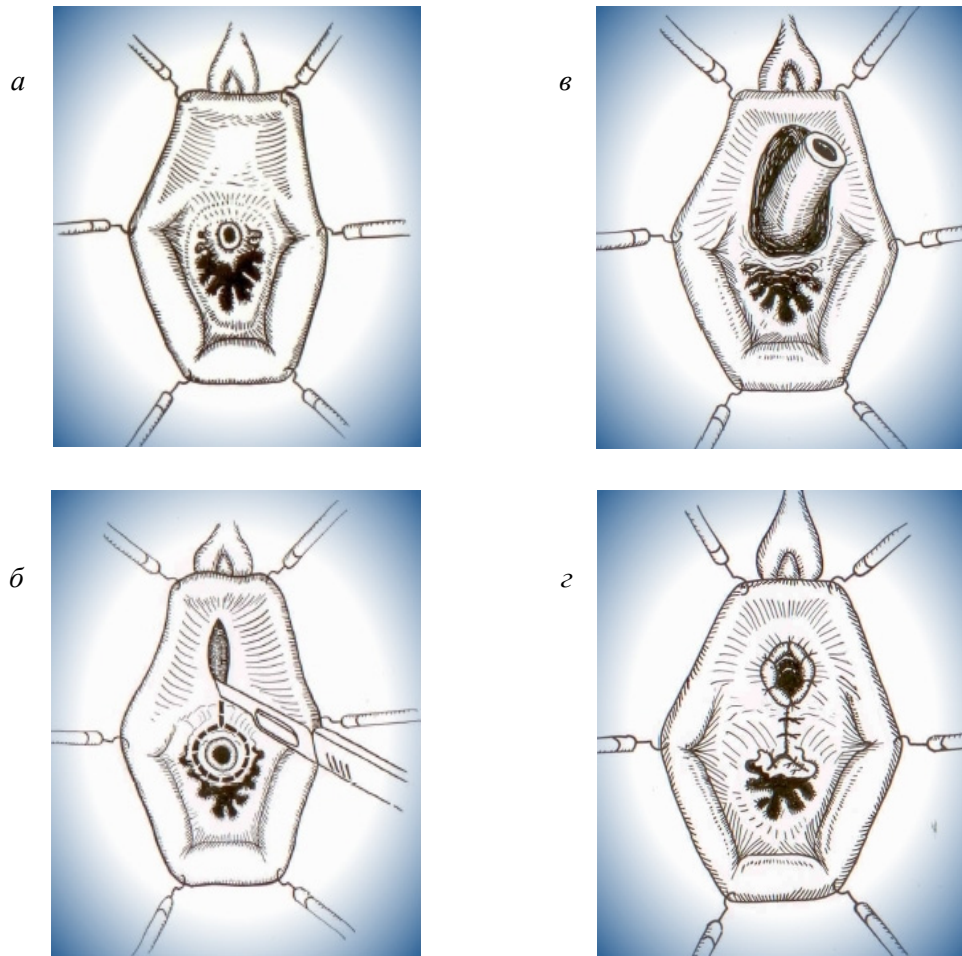


Рис. 2. Транспозиція зовнішнього отвору уретри за О.Б. Лораном зі співавт. [23]

рецидив захворювання у 4 (18,0 %) пацієнток (період спостереження 4 роки). Для попередження подібних ускладнень автор успішно застосував препарат Лонгідаза 3000 МО в ранньому післяопераційному періоді (за схемою 5 ін'єкцій в/м 1 раз на 5 днів, потім 10 ректальних супозиторіїв 1 раз на 3 дні), однак ці результати потребують подальшої перевірки.

У 2001 р. G. Ronzoni et al. [33] опублікували результати застосування транспозиції уретри у жінок з гіпоспадією (без нетримання сечі), що страждали на посткоїтальний цистит, техніка якої в основному подібна до такої О.Б. Лорана. Автори повідомили про 32 спостереження за період 11 років при середньому терміні спостереження 7 років. Ефективність (зникнення рецидивів захворювання) склала 75 %; зменшення частоти епізодів циститу до 1–2 разів на рік – 16 %; відсутність значущого ефекту – 9 %. Були зафіксовані 6 (18,7 %) випадків ускладнень: стриктури – 3 (9,4 %) і сечової фістули – 3 (9,4 %).

Варіацією подібної операції є реконструкція з транспозицією зовнішнього отвору уретри, запропонована Н.Г. Кісамеденовим в 2009 р. [27]. Автор для нівелювання перерахованих недоліків здійснив спробу подовження дистальної частини уретри за рахунок викроєних зверху і знизу від неї П-подібних лоскутів з навколишніх покривних тканин і переміщенням сформованої таким способом уретри під ніжки клітора (25 пацієнток; ефективність – 61,5).

Незважаючи на те, що внаслідок цієї методики зменшується ступінь натягу, одночасно створюється протиприродний зовнішній отвір уретри, що підвищує ризик порушень кровопостачання, неспроможності швів, рубцевих деформацій і стриктур (тобто аналогічних ускладнень, як і при «звичайній» транспозиції уретри). Хоча автор і повідомляє про низьку частоту подібних ускладнень (2,5 % проти 10,2 % при традиційній операції), однак незначна кількість спостережень і відсутність повідомлень від незалежних

послідовників логічно потребують подальшого уточнення. Крім того, викликає сумнів естетична (косметична) сторона подібного втручання, що є важливим для молодої жінки.

Запропоновані і досить екзотичні варіанти операції, застосованість яких у широкій практиці викликає чималі сумніви саме з позиції естетичності результатів. Так, М.М. Сокольщикою зі співавт. [34] запатентовано спосіб хірургічного лікування циститу у жінок при гіпермобільності уретри, що виключає можливість рецидивів. При цьому проводять вертикальний розріз, що починається над голов-

відомлень в доступній літературі нами не виявлено.

Наявні повідомлення про застосування меатоскенекомії; надається значення депонуванню збудників в парауретральних додаткових утвореннях [35]. Оцінити її ефективність важко через поодинокі спостереження і малу вибірку.

В клініці ХОКЦУН ім. В.І. Шаповала розроблено і застосовано оригінальну методику операції – транспозиції дистальної уретри [12] без необхідності циркулярної мобілізації уретри (рис. 3).

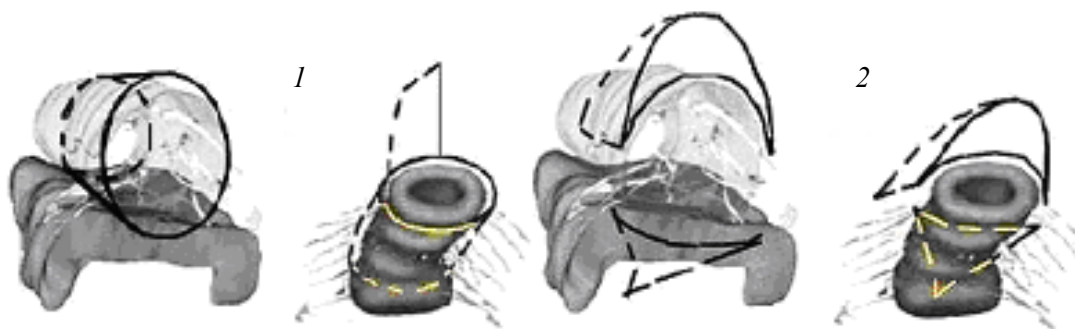


Рис. 3. Схема мобілізації дистального відділу уретри:
1 – традиційні варіанти операції; 2 – запропонована модифікація

кою клітора і огинає його і зовнішній отвір сечоводу, мобілізують уретру, встановлюють сечовий катетер Фолі, фіксують зовнішній отвір до шкіри окремими вузловими швами. Далі гранично мобілізують клітор у м'яких тканинах з перетином його підтримуючої зв'язки і мобілізують уретру протягом 1,5–2,0 см від її зовнішнього отвору. Мобілізовану ділянку уретри розташовують між ніжками клітора, останній зводять до входу в піхву, фіксують зовнішній отвір уретри вище його вихідного положення до шкіри окремими вузловими швами і клітор до слизової оболонки піхви.

З опису запропонованої операції звертає на себе увагу її надлишкова травматичність, необхідність циркулярної мобілізації не лише дистальної частини уретри, але й клітора, їх взаємопротилежне переміщення і фіксація значним числом швів у неприродних топографічних положеннях. Це загрожує не лише підвищеним ризиком ускладнень, але і спотворенням зовнішніх статевих органів. Крім того, неясно, як подібне втручання може позначитися на сексуальних відчуттях жінки в подальшому. Автори наводять одне позитивне спостереження, чого явно недостатньо для оцінки результатів. Більше подібних по-

Техніка операції (рис. 4) включає транспозицію дистальної уретри внаслідок зміни просторової конфігурації оточуючих тканин інтроїтусу з видаленням уретрогіменальних спайок і прилеглого клаптя піхво-уретральної перегородки в ділянці «уретрального кіля», разом з основною масою додаткових парауретральних утворень (складок, залоз, проток Скене).

Будь-яких ускладнень, пов'язаних з хірургічним лікуванням, зареєстровано не було. В двох (6,2 %) спостереженнях в перші два дні мала місце підвищена кровоточивість в ділянці швів стінки піхви – ефективний гемостаз був досягнутий додатковим тампуванням піхви на один день.

Після виписування рекомендували режим сексуальної паузи не менше одного місяця і пробіотичні вагінальні супозиторії. Наприкінці місяця оцінювали косметичні результати, конфігурацію і прохідність інтроїтусу, проводили обстеження і дозволяли відновлення сексуальних взаємин.

Усі негативні прояви, пов'язані з відновленням статевого життя після операції: невеликі болісні відчуття під час введення фалоса – 14 (43,7 %) і незначні кров'янисті виділення – 7 (21,8 %), повністю нівелювали-

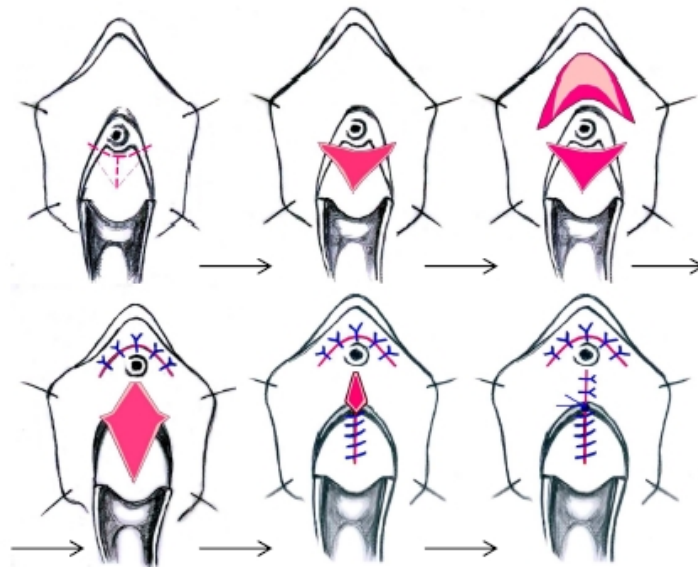


Рис. 4. Схема операції транспозиції дистальної уретри

ся протягом тижня, що являло функціональну адаптацію інтроїтусу.

В результаті у 84,4% спостережень настало стійке клініко-мікробіологічне одужання, а в інших випадках (15,6%) – клінічне поліпшення (частота рецидивів зменшилася до 1–2 епізодів на рік).

Пізніх ускладнень, пов'язаних з операцією, не зафіксовано. Операція забезпечувала косметичний результат і конфігурацію сечових шляхів, яка повністю відповідала критеріям фізіологічної норми [уретро-клиторальний проміжок – $(2,3 \pm 0,3)$ см, $Q_{\max} > 15$ мл/с; довжина уретри – $(4,8 \pm 0,6)$ см; до операції – $(3,9 \pm 0,4)$ см], рис. 5.

Внаслідок операції відбувається анатомо-функціональне віддалення інтроїтусу і зовнішнього отвору уретри. Якщо до операції вихідний отвір уретри розташовувався в межах окружності входу до піхви і був фіксований

до її бокових стінок уретрогіменальними спайками по типу «віжок», а уретра мала практично прямолінійний хід, що сходився до осі піхви (рис. 5, а), то після хірургічної корекції зовнішній отвір уретри і інтроїтус були рознесені просторово, чітко відмежованими і слабо взаємодіючими одне з одним отворами, а хід уретри набував огинаючої симфіз спрямованості і поступово розходився з вісю піхви (рис. 5, б).

Внаслідок зміни просторової конфігурації інтроїтусу і формування додаткового підтримуючого шару для вихідного відділу уретри (за типом «гамаку») її зовнішній отвір був розташований над входом до піхви і був менш задіяним у статевому процесі.

Об'єктивним підтвердженням ліквідації уретрального рефлюксу стало суттєве зниження частоти виявлення мікроорганізмів у зразках посткоїтальної сечі з 70,1 до 16,4%

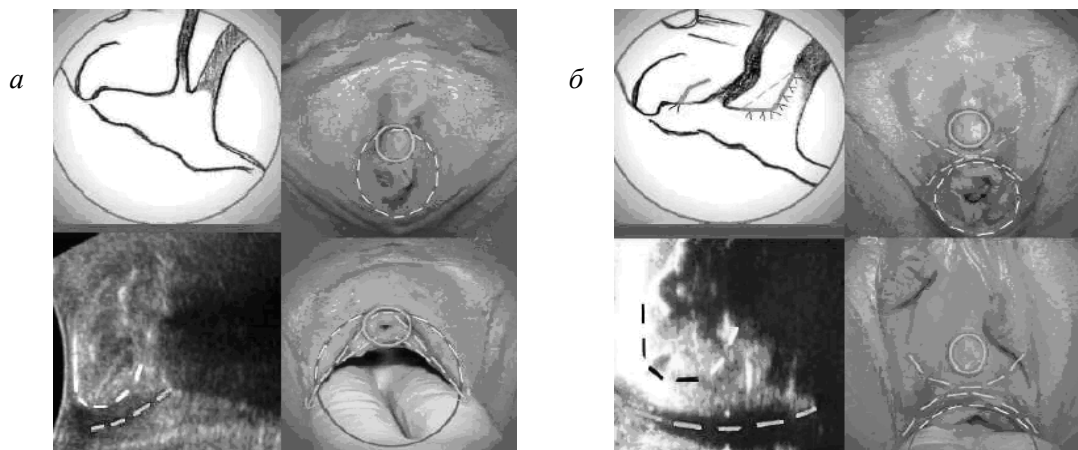


Рис. 5. Присінок піхви до і після операції

($\chi^2=51,09$; $p<0,001$), що виявилось навіть нижче контрольного значення – 22,2 %.

Якість сексуального життя покращилася в усіх спостереженнях. До теперішнього моменту вагітність наступила у 7 жінок, 5 пацієнток народили здорових дітей природним шляхом, без будь-яких ускладнень.

Але слід зазначити, що хірургічне лікування є раціональним лише за умов низької ефективності консервативних способів профілактичної допомоги такого роду жінкам, а саме поведінкової терапії [36], яка початково була розроблена в якості підготовчої міри до хірургічного лікування, але з часом з'ясувалося її самодостатність, що обумовило застосування її в якості основного способу лікування, випереджаючого всі інші превентивні заходи.

Принциповими моментами поведінкової терапії стали:

- інформованість пацієнтки про наявність анатомічної схильності до рекурентної дизурії;
- корекція сексуальних шаблонів і гігієнічних надмірностей для нівелювання додаткових чинників і подразників, що сприяють мікробному обміненню і дизурії;
- зменшення ступеня залучення дистального відділу уретри в сексуальні атаки – застосування жінкою інертних лубрикантів (крем, вазелін);
- посткоїтальне сечовипускання для виведення потоком сечі вагінальних виділень, що потрапили до уретри;

Література

1. *Возіанов О.Ф.* Урологія / О.Ф. Возіанов, О.В. Люлько / Підручник. – 2-ге вид., доп. та перераб. – Дніпропетровськ: Дніпро-VAL, 2002. – 830 с.
2. *Пасечніков С.П.* Динаміка і концепція розвитку урологічної служби в Україні / С.П. Пасечніков, Н.О. Сайдакова, В.С. Грицай // Матеріали з'їзду Асоціації урологів України. – Одеса, 16–18 вересня 2010 р. – Одеса, 2010. – С. 7–9.
3. *Коган М.И.* Сексуальные дисфункции у женщин с симптомами раздражения нижних мочевых путей: новая область урогинекологических исследований / М.И. Коган, С.Ю. Калинченко, Н.Э. Авадиева // Проблемы женского здоровья. – 2008. – № 4, Т. 3. – С. 14–18.
4. *Кочарян Г.С.* Сексуальные дисфункции и паттерны поведения: современный анализ проблемы / Г.С. Кочарян // Сексология и сексопатология. – 2005. – № 4. – С. 20–33.
5. *Лоран О.Б.* Рецидивирующие инфекции мочевых путей / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова, И.В. Косова. – Москва: МИА, 2008. – 32 с.
6. *Пушкарь Д.Ю.* Некоторые аспекты патогенеза, факторы риска и пути профилактики рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей у женщин / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Зайцев, В.В. Дьяков // Фарматека. – 2006. – № 15. – С. 17–23.
7. Recurrent urinary tract infection / A. Epp, A. Larochelle [Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada] // SOGC Clinical practice guideline. – 2010. – № 250 (November). – P. 1082–1090.
8. Sex-induced cystitis – patient burden and other epidemiological features / C. Stamatiou, C. Bovis, P. Panagopoulos, et al. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 32 (3). – P. 180–182.

- місцеве використання антибактеріального крему (натаміцин – 10 мг; неоміцин – 500 ОД; гідрокортизон мікронізований – 10 мг в 1 г крему) після статевих контактів для максимального знищення бактеріальної флори в місці втручання;

- зниження ступеня агресивності мікробного пулу шляхом відновлення мікробіоценозу піхви (вагінальні супозиторії, що містять живі пробіотичні штами *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 і *Lactobacillus reuteri* RC-14 у сумарній кількості не менше 109 живих бактерій).

Сукупна ефективність поведінкової терапії склала близько 70 % і безпосередньо залежала від скрупульозності дотримання рекомендацій; від давності захворювання – найбільш дієва в терміні до 5 років ($\chi^2=13,8$; $p<0,001$); від вираженості вагінальної ектопії уретри – менш ефективна при уретрогіменальних спайках $\geq 4,0$ см ($\chi^2=27,84$; $p<0,001$). В 32,0 % випадків зафіксована стійка ремісія; в 38,4 % – явне поліпшення (зменшення частоти рецидивів до 1–2 на рік); в 30 % випадків ефекту не отримано, що служило мотивацією до хірургічного лікування.

Таким чином, дійове надання медичної допомоги пацієнткам з рецидивуючою секс-індукованою дизурією знаходиться в площині превентивних заходів, що знижують вплив уретрального рефлюксу, критерієм чого відповідає послідовне застосування поведінкової терапії, а при її неефективності – хірургічне лікування, що забезпечує одужання або значне клінічне поліпшення в абсолютній більшості випадків.

9. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин / М.Ю. Гвоздев, О.Б. Лоран, Л.М. Гумин, В.В. Дьяков // Урология. – 2000. – № 3. – С. 24–27.
10. Влагалищная эктопия уретры и мочеполовой синус у женщин / И.М. Деревянко, Т.И. Деревянко, В.В. Рыжков, М.Ю. Елисеева. – Ставрополь, 2004. – 57 с.
11. Елисеева М.Ю. Женская гипоспадия как причина рецидивирующих и хронических вульвовагинитов, уретритов и циститов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Елисеева. – Москва, 2005. – С. 9–17.
12. Пат. 51783 Україна МПК (2009) А61В 17/00 Спосіб лікування вагінальної ектопії зовнішнього отвору сечовипускного каналу у жінок / В.М. Лісовий, І.А. Гарагатий, І.О. Тучкіна та ін. – опубл. 26.07.10, Бюл. № 14. – 4 с.
13. Dwyer P.L. Recurrent urinary tract infection in the female / P.L. Dwyer, M. O'Reilly // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 14. – P. 537–543.
14. Gupta K. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women / K. Gupta, W.E. Stamm // World J. Urol. – 1999. – Vol. 17. – P. 415–420.
15. Nicolle L.E. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies / L.E. Nicolle // Am. J. Med. – 2002. – № 113 (Suppl 1A). – P. 35–44.
16. Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyaluronic acid: a pilot study / C. Constantinides, T. Manousakas, P. Nikolopoulos, et al. // BJU Int 2004. – Vol. 93. – P. 1262–1266.
17. Hopkins W.J. Vaccine development for the prevention of urinary tract infections / W.J. Hopkins, D.T. Uehling // Curr Infect Dis Rep. – 2002. – Vol. 4. – P. 509–513.
18. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial / D.T. Uehling, W.J. Hopkins, L.M. Beierle, et al. // J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 183 (Suppl 1). – P. 81–83.
19. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – Results of a randomized controlled pilot trial / J. Bleidorn, I. Gagyor, M.M. Kochen et al. // BMC Med. – 2010. – Vol. 8. – P. 30. [Published online 2010 May 26. doi: 10.1186/1741-7015-8-30].
20. Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection – a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices / Ildik? Gagyor, Eva Hummers-Pradier, Michael M. Kochen, et al. // BMC Infect Dis. – 2012. – Vol. 12. – P. 146 [Published online 2012 June 28. doi: 10.1186/1471-2334-12-146].
21. Hirschhorn R.C. Urethral-hymeneal fusion: a surgically correctable cause of recurrent cystitis / R.C. Hirschhorn // Obstetrics and Gynecology. – 1965. – Vol. 6. – P. 903–908.
22. Rezaciner S. Prevention of recurrent post-coital cystitis using hymenoplasty / S. Rezaciner // Ann Urol (Paris). – 1988. – Vol. 22 (6). – P. 446–451.
23. Пат. РФ А61В17/00. Способ транспозиции наружного отверстия мочеиспускательного канала у женщин / О.Б. Лоран, Л.М. Гумин, В.В. Дьяков, М.Ю. Гвоздев. – № 2132652; заявл. 16.07.98; опубл. 10.07.99. – 1999.
24. Гумин Л.М. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей / Л.М. Гумин, В.В. Дьяков, М.Ю. Гвоздев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8. – С. 15.
25. Пат. РФ А61В17/00. Способ хирургического лечения гипермобильности и влагалищной эктопии уретры / Б.К. Комяков, Л.М. Родыгин, Т.Х. Эль-Аттар; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. – № 240896; заявл. 27.04.09; опубл. 10.01.11. – 2011.
26. Derevianko T.I. Vaginal ectopia of urethra as a cause of chronic recurrent cystitis in women: diagnosis and treatment / T.I. Derevianko // Urology. – 2009. – Sep.–Oct. (5). – P. 18–21.
27. Кисамеденов Н.Г. Реконструктивная хирургия мочеиспускательного канала у женщин в лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Г. Кисамеденов. – Москва, 2009. – 25 с.
28. Комяков Б.К. Транспозиция дистального отдела уретры при гипермобильности и влагалищной эктопии уретры у женщин / Б.К. Комяков, Т.Х. Эль-Аттар // Материалы I съезда урологов Республики Беларусь. – Минск (9–10 октября 2008 г.). – Минск, 2008. – С. 47.

29. *Нестеров С.Н.* Реконструкция уретры в лечении посткоитального цистита / С.Н. Нестеров, В.В. Рогачиков, Н.Г. Кисамеденов // Экология и медицина. – 2009. – № 2. – С. 41–47.

30. *Нестеров С.Н.* Реконструктивная хирургия мочеиспускательного канала у женщин в лечении посткоитального цистита / С.Н. Нестеров, Н.Г. Кисамеденов // Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 29–35.

31. *Родыгин Л.М.* Транспозиция дистального отдела уретры при ее эктопии / Л.М. Родыгин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 1 (25). – С. 814.

32. *Деревянко Т.И.* Влагалищная эктопия наружного отверстия уретры как одна из причин хронического рецидивирующего цистита у женщин: диагностика и лечение / Т.И. Деревянко // Урология. – 2009. – № 5. – С. 18–20.

33. Transposing the urethral meatus in the treatment of recurrent and postcoital cystitis in women with hypospadias / G. Ronzoni, L. De Giovanni, J.M. Weir, et al. // BJU Int. – 2001, Jun. – Vol. 87 (9). – P. 894–896.

34. Пат. РФ А61В17/42. Способ хирургического лечения хронического цистита при гипермобильности уретры у женщин / М.М. Соколышник, С.В. Гагарина, Я.А. Вазиев и др.; патентообладатель Соколышник М.М.; № 2362500; заявл. 06.04.07; опубл. 27.07.09. – 2009.

35. *Archimbaud Jean-Pierre.* La meatoskenectomie avec uretrostomie pwerineale: traitement des cystites recidivantes de la femme / Archimbaud Jean-Pierre, Gerard Thierry, Martin Xavier Jean-Baptiste // Progres en Urologie. – 2003. – № 13. – P. 445–452.

36. *Андреев С.В.* Поведенческая терапия в профилактике рекуррентной секс-индуцированной дизурии у молодых женщин / С.В. Андреев, А.И. Гарагатый // Урология, андрология, нефрология – 2013: Материалы научн.-практ. конф. / под ред. В.Н. Лесового и др. – Харьков, 2013. – С. 217–219.

В.Н. Демченко

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОСТКОИТАЛЬНЫЙ ЦИСТИТ У ЖЕНЩИН. ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Неопределенность взглядов на проблему и отсутствие унифицированного подхода к лечению существенно ограничивает возможности оказания квалифицированной медицинской помощи женщинам, страдающим рецидивирующим посткоитальным циститом. Очевидно, что тактика перманентного купирования обострений является патогенетически необоснованной и поэтому недостаточно эффективной, а решение проблемы находится в плоскости превентивных мер, снижающих риск рецидивов. Однако именно профилактические аспекты характеризуются отсутствием единства взглядов и методологии.

Ключевые слова: рецидивирующий цистит, молодые женщины, анатомические предпосылки, профилактика, хирургическое лечение.

V.M. Demchenko

RECURRENT POSTCOITAL CYSTITIS IN WOMEN. ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT

Uncertainty views on the problem and the lack of a unified approach to treatment significantly limits the possibility of qualified medical aid to women suffering from recurrent postcoital cystitis. It is obvious that the tactic of permanent relief of exacerbations is pathogenetically unsubstantiated and therefore not effective enough. The solution is in the plane of the preventive measures that reduce the risk of recurrence. However, prophylactic aspects characterized by the lack of unity of views and methodology.

Key words: recurrent cystitis, young women, anatomical predisposition, prevention, surgical treatment.

Поступила 13.11.15

ТРАВМАТОЛОГІЯ

УДК 616-089.166-009.624+615.212

*Д.Д. Бітчук**Харківський національний медичний університет***ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ЗНЕБОЛЮВАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ
ТРАВМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

Розглядається проблема купірування больового синдрому в післяопераційному періоді у травматологічних хворих. Аналізуються різні поєднання премедикації, інтраопераційного знеболювання (загальна, регіонарна або місцева анестезія) з системними анальгетиками в післяопераційному періоді.

Ключові слова: *мультимодальна аналгезія, системні анальгетики, післяопераційне знеболювання.*

Проблема адекватного усунення післяопераційного болю в травматології залишається актуальною. Недостатнє знеболювання після оперативних втручань може мати довготривалі наслідки у вигляді формування хронічного болю, депресії, затримки реабілітації.

Післяопераційне знеболювання в травматології в основному проводять шляхом використання системних анальгетиків або регіонарних аналгетичних методик. Регіонарні аналгетичні методики можна розділити на три групи: центральні нейроаксіальні блокади, периферичні нервові блокади, тривалі ранові інфузії. Розробка неопіодних методик лікування гострого болю з метою мінімізації побічних ефектів опіодів сьогодні розглядається як пріоритетна.

Метою даної роботи було показати необхідність взаємодії травматолога і анестезіолога в попередженні і лікуванні післяопераційного больового синдрому на основі розгляду сучасних концепцій аналгезії, порівняльного аналізу методів післяопераційного знеболювання.

Теоретичними передумовами роботи стали такі аналгетичні концепції, як концепція превентивної аналгезії, мультимодальної аналгезії, стратегія антигіпералгезії.

Стратегія антигіпералгезії передбачає вибір оптимального методу інтраопераційного знеболювання (загальна, регіонарна або міс-

цева анестезія), методик післяопераційного знеболювання з точки зору антигіпералгезії. Вибір методу анестезії під час операції впливає на формування післяопераційного болю. Спинномозкова анестезія в порівнянні з одномоментною епідуральною анестезією та загальною анестезією має більш виражений превентивний ефект стосовно формування центральної сенситизації, післяопераційної гіпералгезії при операціях на нижній половині тіла [1]. У пацієнтів після ортопедичних операцій, проведених під загальною анестезією, спостерігалася більша інтенсивність болю і більша потреба в анальгетиках, ніж у пацієнтів, яким виконувалися ці операції під спинномозковою анестезією [1].

Ще однією сучасною стратегією в лікуванні післяопераційного болю є мультимодальна аналгезія. Мультимодальна аналгезія – це використання кількох препаратів або методик, які вибірково впливають на різні фізіологічні процеси, що беруть участь в ноцицепції. Мультимодальна аналгезія післяопераційного болю може включати використання комбінації невральних блокад місцевими анестетиками та неопіодних анальгетиків, яка доповнюється опіодними анальгетиками або комбінацію анальгетиків різних класів.

Призначення травматологом у складі премедикації нестероїдних протизапальних препаратів, опіодів, використання перед першим

© Д.Д. Бітчук, 2015

розрізом місцевої анестезії, виконання операції в умовах спинномозкової анестезії або епідуральної аналгезії, призначення анальгетиків і анальгетичних ад'ювантів у післяопераційному періоді «за годинником» ефективно попереджує периферійну і центральну сенситизацію, суттєво зменшує інтенсивність болю після операції.

Рання реабілітація, яка призначається одразу після операції, передбачає обізнаність травматолога в ефективності методів післяопераційного знеболення у спокої та при рухах. Вплив післяопераційної аналгезії на наслідки для пацієнта вивчався в багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях і системних оглядах.

Епідуральна аналгезія в порівнянні з системними опіоїдами, включаючи внутрішньовенну контрольовану пацієнтом аналгезію, забезпечує статистично кращу аналгезію в спокої та при рухах для всіх типів операцій протягом чотирьох післяопераційних днів, з клінічно вагомою перевагою (зменшення болю приблизно на 20 мм за візуально-аналоговою шкалою) [2].

Більшим покращення було, коли режим епідуральної аналгезії включав місцеві анестетики [3].

Аналіз 800 статей і оглядів, проведених авторами [3] (абдомінальна, ортопедична, торакальна хірургія), показав, що випадки помірного післяопераційного болю на тлі внутрішньом'язової аналгезії опіоїдами спостерігалися у 67,2 % випадків, сильного болю – у 29,1 %. Для внутрішньовенної контрольованої пацієнтом аналгезії випадки помірного болю відмічено у 35,8 %, випадки сильного болю – у 10,4 %. Для епідуральної аналгезії випадки помірного болю зустрічалися у 20,9 %, випадки сильного – у 7,8 % [4].

Епідуральна аналгезія асоціюється з меншим ризиком нудоти і седації. Нудота і блювота спостерігалися при одноразовому нейроаксіальному призначенні опіоїдів у 20–50 % пацієнтів, а тривала інфузія опіоїдів спричиняла ці ускладнення у 45–80 % пацієнтів. Випадки післяопераційної гіпотензії на тлі епідуральної аналгезії місцевим анестетиком складають 7 %, моторний блок нижніх кінцівок 2–3 %. Свербіння є одним з найбільш загальних побічних ефектів епідуральної або спинномозкової аналгезії опіоїдами з частотою 60 % у порівнянні з 15–18 % при епідуральному призначенні місцевих анестетиків або системному призначенні опіоїдів. Випад-

ки депресії дихання при нейроаксіальному призначенні опіоїдів є дозозалежними і складають 0,1–0,9 %. Випадки затримки сечі при нейроаксіальному призначенні опіоїдів зустрічаються частіше (70–80 %), ніж при призначенні їх системно (18 %). Епідуральна аналгезія місцевим анестетиком обумовлює затримку сечі у 10–30 % випадків.

Периопераційні кровотечі, низький ОЦК, низький серцевий викид при епідуральній аналгезії обумовлюють гіпотензію, цереброваскулярні випадки, набряк легенів. Одночасне використання антикоагулянтів і нейроаксіальної анестезії й аналгезії збільшило випадки спінальної гематоми в США між 1993 і 1998 рр. до 1 на 40800 спинномозкових анестезій і до 1 на 6600 епідуральних анестезій (1 на 3100 епідуральних анестезій для післяопераційної епідуральної аналгезії) [5].

Інфекції, асоційовані з післяопераційною епідуральною аналгезією, можуть мати екзогенні й ендогенні джерела. Серйозні інфекції (менінгіти, спінальні абсцеси), поєднані з епідуральною аналгезією, є рідкими (<1 на 10 000), хоча деякі дослідники відмічають більш часті випадки (1 на 1000–2000). Цьому сприяє більша тривалість епідуральної аналгезії (>4 днів) або присутність супутніх імунінокомпromетуючих захворювань (пухлини, травма). Більш часті випадки поверхневого запалення або целюліту (від 4 до 14 %) і катетерної колонізації (20–35 %) зустрічаються при тривалій катетеризації. Міграція епідурального катетера за межі епідурального простору в інтратекальний (0,15 %), інтраваскулярний (0,07–0,18 %) або підшкірний простір зменшує ефективність цієї техніки. В літературі описано рідке, серйозне ускладнення після епідуральної аналгезії – білатеральний полірадикуліт [6].

Епідуральна аналгезія і тривала периневральна аналгезія забезпечують еквівалентну післяопераційну аналгезію у спокої та при рухах. Недоліками її є більший ризик гіпотензії, затримки сечі та нудоти. Епідуральна аналгезія забезпечувала клінічно кращу аналгезію за візуально-аналоговою шкалою в спокої протягом 24 год у порівнянні з тривалою інтраартикулярною аналгезією після операцій на колінному суглобі. Епідуральна аналгезія в травматології рекомендується для пацієнтів з ризиком гіпертензії, ІХС, цукровим діабетом, оскільки редукція симпатoadреналової стрес-відповіді при епідуральній аналгезії є більш вираженою в порівнянні

з феморальною нервовою блокадою «три в одному» і внутрішньовенною контрольованою пацієнтом анестезією опіоїдами.

Американська асоціація анестезіологів на основі метааналізів рандомізованих контрольованих досліджень серед усіх методик періопераційної мультимодальної аналгезії надає перевагу тривалій нейроаксальній блокаді місцевим анестетиком у поєднанні з призначенням нестероїдних протизапальних препаратів, парацетамолу, антагоністів $\alpha_2\delta$ -кальцієвих каналів (габapентину, прегабаліну) у режимі «за годинником» [6].

Тривала периневральна аналгезія. Периферичні нервові блокади забезпечують значну тривалість післяопераційної аналгезії при використанні місцевих анестетиків тривалої дії або тривалої післяопераційної інфузії місцевих анестетиків. Останніми роками периферичні нервові блокади набули неабиякої популярності завдяки своїй ефективності. Периферичні методики аналгезії пропонують більш прицільний сенсорний і моторний блок, ніж центральна нейроаксальна блокада, забезпечують мінімальний симпатичний блок і гемодинамічні розлади, менший ризик катастрофічних ускладнень, таких як спінальні гематоми і абсцеси. Методики нейростимуляції та ультразвукової візуалізації нервів дозволили значно удосконалити регіонарні блокади, підведення катетерів до нервів. Середня тривалість периневральної аналгезії складає 56 год, така може використовуватися в амбулаторних умовах. У порівнянні з системними опіоїдами вона забезпечує клінічно кращу аналгезію в спокої протягом 24 год і при рухах протягом 48 год після операції зі зменшенням ризику нудоти, седації, свербіння, але збільшує ризик моторного блоку [3].

У 28 % випадків тривалої периневральної аналгезії спостерігалися мінімальні побічні ефекти: 17,9 % складають технічні проблеми, пов'язані з катетером; 3 % – персистуюча сенсорна блокада; 2,2 % – персистуюча моторна блокада; 1,5 % – парестезії. Серйозні ускладнення спостерігалися у 0,84 % випадків: пошкодження нервів складало 0,21 %, абсцеси – 0,07 %. Спостерігалися також гіпотензії, параліч гортанного нерва, параліч діафрагми з формуванням гострої дихальної недостатності. Бактеріальна колонізація катетера спостерігалася у 28,7 % випадків [7].

Системні анальгетики

Опіоїди. В основному призначаються парентерально (внутрішньовенно або внутріш-

ньом'язово) для лікування середнього або сильного післяопераційного болю. Перехід від парентерального до орального призначення опіоїдів проводять після стабілізації післяопераційного болю парентеральними опіоїдами. Оральні опіоїди (типово як частина комбінованого препарату, що включає в якості ад'юванту парацетамол) призначаються «на вимогу». Для лікування гострого болю використовуються трансдермальні форми фентанілу, бупренорфіну [5].

Ефективність знеболювання глибокого соматичного болю опіоїдами у тавматологічних пацієнтів була максимальною за візуально-аналоговою шкалою в спокої при використанні морфіну гідрохлориду субарахноїдально, а для болю при рухах – при використанні внутрішньовенної контрольованої пацієнтом аналгезії комбінацією морфін – кетамін [8].

Внутрішньовенна контрольована пацієнтом аналгезія оптимізує доставку опіоїдів і мінімізує ефекти фармакокінетичної і фармакодинамічної варіабельності серед пацієнтів. Внутрішньовенна контрольована пацієнтом аналгезія опіоїдами забезпечує кращу ефективність і безпеку в порівнянні з призначенням опіоїдів «на вимогу» або при потребі. Метод внутрішньовенної контрольованої пацієнтом аналгезії забезпечував значне зменшення показників болю за візуально-аналоговою шкалою протягом 72 год після операції в порівнянні з призначенням опіоїдів «на вимогу», але аналгетична різниця не була клінічно вагомою [9].

Внутрішньовенна контрольована пацієнтом аналгезія характеризується більшим використанням опіоїдів в перші 24 год. Це обумовлює більший ризик свербіння. При порівнянні епідуральної аналгезії, внутрішньовенної контрольованої пацієнтом аналгезії і внутрішньом'язової аналгезії опіоїдами епізоди кисневої десатурації були менш часті і менш сильні при внутрішньовенній контрольованій пацієнтом аналгезії. Інші побічні ефекти є еквівалентними [3]. Найбільш поширені опіоїди мають наступні побічні ефекти: бупренорфін зменшує хвилинну вентиляцію легень на 36 %, викликає седацію у 81 % хворих, нудоту і блювоту у 20 %, морфін зменшує хвилинну вентиляцію легень на 10 %, викликає седацію у 39 %, нудоту у 5 %; буторфанол викликає галюцинації у 11 % хворих, трамадол викликає нудоту теж у 11 % хворих [9].

Неопіоїдні системні анальгетики та анальгетичні ад'юванти. Ця група включає нестероїдні протизапальні препарати, селективні ЦОГ-2 інгібітори, парацетамол, кетамін, клонідин, габапентин, антидепресанти. Їх часто комбінують з опіоїдами для покращення ефективності і зменшення опіоїдозалежних побічних ефектів. Вони можуть діяти центральнo або периферично, мають механізми анальгезії, незалежні від опіоїдних рецепторів. Використання нестероїдних протизапальних препаратів забезпечує ефективну анальгезію для слабкого і середнього болю. Ці препарати розглядаються як корисний додаток до опіоїдів для лікування середнього і сильного болю. Як додаток до системної (включно з внутрішньовенною контрольованою пацієнтом) або нейроаксіальної опіоїдної анальгезії вони можуть покращувати післяопераційну анальгезію і зменшувати потребу в опіоїдах до 50 % [5]. Нестероїдні протизапальні препарати використовують в поєднанні з нейроаксіальною блокадою місцевими анестетиками для післяопераційної анальгезії. Периопераційне використання нестероїдних протизапальних препаратів і парацетамолу як частини мультимодальної анальгезії може забезпечити зменшення болю, частоти побічних ефектів (нудоти, блювання та седації), тривалих ускладнень.

Отже, периопераційна мультимодальна анальгезія як комбінація анальгетиків різних класів найбільш ефективна у вигляді внутрішньовенної контрольованої пацієнтом анальгезії

опіоїдами в поєднанні з нестероїдними протизапальними препаратами, парацетамолом, кетаміном, габапентином, антидепресантами. Ця методика може використовуватися в ранньому післяопераційному періоді як масова у випадках, які не передбачають рухової активності оперованої кінцівки.

Поряд з цим, поширення певних анальгетичних методик не завжди відповідає їх рейтингу ефективності, в деяких країнах спостерігається перехід від більш інвазивних методик післяопераційного знеболювання до менш інвазивних. За даними огляду лікування болю у Франції за 2008 р., внутрішньовенна контрольована пацієнтом анальгезія використовувалася менш часто (21,4 %), ніж підшкірне введення морфіну (35,1 %) [10]. Призначалися такі неопіоїдні анальгетики, як парацетамол (90,3 %), кетопрофен (48,5 %), нефопам (21,4 %), а епідуральна анестезія та тривала периневральна анальгезія використовувалися рідко (1,5 і 4,7 % відповідно).

Висновок

Раціонально спланована мультимодальна анальгезія забезпечує швидке післяопераційне відновлення, запобігання формуванню хронічного болю, створення системи периопераційного комфорту пацієнта. Доопераційне ведення пацієнта, премедикація, інтраопераційна анестезія та методики післяопераційного знеболювання на етапі реабілітації повинні попереджувати формування периферійної та центральної сенситизації, а отже, гіпералгезії як основи інтенсивного болю.

Література

1. Preemptive analgesia and local anesthesia as a supplement to general anesthesia: a review / E. Kaufman, J.B. Epstein, M. Gorsky et al. // *Anesth. Prog.* – 2005. – Vol. 52. – P. 29–38.
2. Liu S.S. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review / S.S. Liu, C.L. Wu // *Pain Medicine.* – 2007. – Vol. 105, № 3. – P. 789–808.
3. Dolin S.J. Effectiveness of acute postoperative pain-management: I.Evidence from published date / S.J. Dolin, J.N. Cashman, J.M. Bland // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 89. – P. 409–423.
4. Miller's Anesthesia / Ed. by R.D. Miller. – [6th ed.]. – Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. – Vol. 2. – P. 2422–2423, 2729–2756.
5. Bilateral polyradiculitis after an epidural block: a rare, serious complication [Article in Spanish] / M.D. Mira, R. Peláez, M.C. Segura, et al. // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* – 2006. – Vol. 53(9). – P. 566–570.
6. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 116, № 2. – P. 248–273.
7. Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery. A multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1,416 patients / X. Capdevila, P. Pirat, S. Bringuier, et al. // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103. – P. 1035–1045.

8. Кобеляцький Ю.Ю. Диференційоване управління післяопераційним больовим синдромом в залежності від характеру болю і динаміки нейропластичності : автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія» / Ю.Ю. Кобеляцький. – Дніпропетровськ, 2003. – 36 с.

9. Лебедев Р.М. Фармакотерапія острої болю / Р.М. Лебедев, В.В. Никола. – Москва: Аир-Арт, 1998. – С. 18–21, 39–43, 76–120.

10. Flettcher D. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges / D. Flettcher, C. Fermanian // Pain. – 2008. – Vol. 137, Is. 2. – P. 441–451.

Д.Д. Битчук

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Рассматривается проблема купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде у травматологических больных. Анализируются различные сочетания премедикации, интраоперационного обезболивания (общая, регионарная или местная анестезия) с системными анальгетиками в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: мультимодальная аналгезия, системные анальгетики, послеоперационное обезболивание.

D.D. Bitchuk

POSTOPERATIVE ANAESTHESIA AT TREATMENT OF TRAUMATOLOGY PATIENTS

The article considered the problem of the pain-relief in the postoperative period of trauma patients. Analyzed various combinations of premedication, intraoperative anesthesia (general, regional or local) with systemic analgetics in the postoperative period.

Key words: multimodal analgesia, systemic analgetics, postoperative analgesia.

Поступила 29.10.15

ПРАКТИЧНА МЕДИЦИНА

УДК 613.164/.165:616.8-053.31/.32:614.1

*Н.В. Семенова**Харківський національний медичний університет***ДИНАМІКА НЕВРОЛОГІЧНОГО РОЗВИТКУ НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ ПІД ВПЛИВОМ ЧИННИКІВ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА**

Розглянуто питання неврологічного розвитку недоношених новонароджених під впливом несприятливих чинників навколишнього середовища в неонатальних відділеннях. В ході дослідження було використано двоетапний кластерний аналіз за кількісними та якісними показниками. Встановлено, що недоношені діти, які перебували під впливом несприятливих чинників навколишнього середовища, мали виражені порушення неврологічного розвитку на 30-ту добу спостереження.

Ключові слова: недоношений новонароджений, неврологічний розвиток, чинники навколишнього середовища, кластерний аналіз.

Проведено неонатальне дослідження дітей з дуже низькою масою тіла (< 1500 г) та народжених передчасно (< 32 тижнів вагітності) [1, 2]. Після виписування з відділення інтенсивної терапії та реанімації діти, що народжені передчасно, багато в чому відрізняються від здорових доношених немовлят. У той час як відхилення розвитку більшості недоношених дітей є незначними та швидко минають, деякі з них можуть мати віддалені наслідки. Неврологічні порушення можна звести до мінімуму, якщо краще зрозуміти основні чинники, що впливають на розвиток недоношених дітей [3]. При цьому кількість досліджень стосовно довгострокового неврологічного розвитку недоношених дітей є незначною [4].

Метою даного дослідження було виявити вплив комплексу чинників навколишнього середовища на розвиток нервової системи недоношених дітей під час довгострокового перебування в неонатальних відділеннях.

Матеріал і методи. Було проведено поглиблене дослідження 162 недоношених дітей, яких продовжили виходжувати в неонатальних відділеннях до 30-ї доби спостереження. Із них 74 (45,7 %) хлопчики та 88 (54,3 %) дівчаток. Середній гестаційний вік передчасно народжених дітей становив $(32,59 \pm 2,86)$ тижня.

© Н.В. Семенова, 2015

Усіх дітей було розподілено на дві групи: у першу увійшло 92 передчасно народжені дитини, які виходжувались в неонатальних відділеннях з вищими рівнями чинників навколишнього середовища, у другу – 70 недоношених дітей, що перебували в умовах нижчих рівнів чинників навколишнього середовища. Під наглядом у динаміці спостережень знаходилося 162 недоношені дитини.

Дослідження та гігієнічна оцінка шумового навантаження проводилися вимірювачем шуму та вібрації типу ВШВ-003 за СН від 03.08.84 р. № 3077–84 «Санитарные нормы допустимого шума в помещениях жилых и общественных зданий и на территории жилой застройки» [5]. Гігієнічна оцінка природного та штучного освітлення здійснювалась люксометром Ю-116 № 014459 за ДБН В.2.5-28–2006 «Природне та штучне освітлення» [6] та ДСПіН від 20.02.12 р. № 248/20561. «Гігієнічні вимоги до розміщення, облаштування, обладнання та експлуатації перинатальних центрів» [7]. Дослідження та гігієнічна оцінка параметрів мікроклімату проводились з використанням термометра-гігрометра та вимірювача швидкості руху повітря testo-452 за ДержСанПіН № 248/20561 від 20.02.2012 р. «Гігієнічні вимоги до розміщення, облаштування, обладнання та експлуатації

перинатальних центрів» [7]. Дослідження параметрів електромагнітних випромінювань проводилось вимірювачем ВЕ-МЕТР-АТ 002 за ДСанПіН 3.3.2.007–98 «Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин» [8]. Клінічні дані неврологічного розвитку недоношених новонароджених було викопіювано із «Історій хвороб» недоношених новонароджених і проаналізовано. З метою виявлення впливу чинників навколишнього середовища на неврологічний розвиток недоношених дітей було використано кластерний аналіз. Серед гігієнічних показників вивчалися середні значення чинників навколишнього середовища. Серед показників неврологічного розвитку основна увага була приділена середнім значенням крику (гучний, слабкий, наявність стону), м'язового тону (вище норми, нижче норми, нормальний тонус), екстензорному і флексорному контролю та відставанню голови, вентральній підтримці, рефлексу Моро, рефлексу Галанта, нижньому та верхньому хапальному й кроковому рефлексу.

Результати досліджень. Половина дітей при народженні важила більше ніж 2000 г. Розподіл дітей за масою тіла при народженні наведено в табл. 1.

Для вивчення впливу несприятливих чинників навколишнього середовища на стан здоров'я і розвиток недоношених дітей в динаміці спостереження на 30-ту добу виходжування було використано двоетапний кластерний аналіз, що дозволяє одночасно включати в аналіз якісні та кількісні дані.

Сукупність дітей була розділена на два кластери. Для кластеру I були характерні більш низькі рівні шуму, коефіцієнта природної освітленості, штучної освітленості, ви-

сокі значення температури та відносної вологості повітря. Для дітей кластеру II були характерні підвищені рівні шуму, коефіцієнта природної освітленості, штучної освітленості, більш низькі значення температури та відносної вологості повітря. Швидкість руху повітря була однаковою у всіх неонатальних відділеннях, що досліджувались. До кластеру I потрапили 23 (100 %) недоношені дитини, з них 63,64 % дівчаток, до II – 21 (100 %) передчасно народжена дитина, з них 59,09 % хлопчиків.

Кластерний аналіз, проведений за середніми значеннями гігієнічних параметрів і показниками здоров'я недоношених новонароджених, дозволив отримати наступні результати. Для недоношених дітей кластеру I були характерні кращі показники розвитку, ніж для недоношених немовлят кластеру II. Зокрема, показники крику для дітей кластеру I: гучний крик спостерігався у 14 (87,5 %) дітей, що перебували під спостереженням, сильний крик – у 17 (62,96 %), відсутність стону – у 20 (86,96 %) передчасно народжених. Показники розвитку м'язового тону для недоношених дітей кластеру I: відсутність гіпертону м'язів – 22 (53,66 %), відсутність гіпотону м'язів – у 8 (80 %), нормальний м'язовий тонус – у 7 (100 %). Контроль голови флексорний – у 13 (52 %), відставання голови – у 15 (57,69 %), наявність рефлексу Моро – у 14 (77,78 %), Галанта – у 14 (73,68 %), нижнього хапального рефлексу – у 13 (92,86 %), крокового – у 14 (100 %). При цьому для дітей кластеру II показники крику: тихий крик спостерігався у 19 (67,86 %) дітей, що перебували під спостереженням, слабкий крик – у 11 (64,71 %) передчасно народжених. Показники розвитку м'язового тону для недоношених дітей кластеру II:

Таблиця 1. Розподіл дітей за масою тіла при народженні, г

| Установа, відділення | Підгрупа дітей | Мінімум | Максимум | Середнє | Стандартне відхилення |
|---|----------------|---------|----------|---------|-----------------------|
| № 1, інтенсивної терапії новонароджених | 1-ша | 1470 | 2730 | 2060 | 410,23 |
| | 2-га | 1300 | 2800 | 1819 | 486,75 |
| | 3-тя | 740 | 2800 | 1423,21 | 584,22 |
| № 1, сумісного перебування матері та дитини | 4-та | 1030 | 3500 | 2196,36 | 442,44 |
| | 5-та | 1060 | 3328 | 2247,56 | 821,58 |
| № 2, анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених | 6-та | 1500 | 4400 | 2163,50 | 879,98 |
| | 7-ма | 1100 | 3350 | 1664,44 | 626,073 |
| № 2, сумісного перебування матері та дитини | 8-ма | 1860 | 2815 | 2213,33 | 260,23 |

наявність гіпотонусу м'язів – у 19 (55,88 %), порушення м'язового тону – у 21 (56,3 %). Відсутність флексорного контролю голови – у 10 (52,63 %), відсутність відставання голови – у 10 (55,56 %), відсутність рефлексу

Моро – у 17 (65,38 %), Галанта – у 16 (64 %), нижнього хапального рефлексу – у 20 (66,7 %), крокового – у 21 (70 %). Кластерні центроїди за кількісними й якісними показниками представлені в табл. 2 – 4.

Таблиця 2. Кластерні центроїди за кількісними показниками

| Показник | Характеристики кластерів | Кластер | | |
|--------------------------------------|--------------------------|---------|--------|------------|
| | | I | II | об'єднаний |
| Шум, середнє | Середнє | 52,65 | 62,12 | 57,39 |
| | Стандартне відхилення | 8,97 | 0,00 | 4,49 |
| Освітлення | Середнє | 391,21 | 635,39 | 513,3 |
| | Стандартне відхилення | 306,99 | 0,00 | 153,51 |
| КПО, дальня точка, бокове освітлення | Середнє | 0,85 | 1,1 | 0,98 |
| | Стандартне відхилення | 0,05 | 0,00 | 0,03 |
| Температура, середнє | Середнє | 28,70 | 27,37 | 27,02 |
| | Стандартне відхилення | 0,16 | 0,00 | 0,08 |
| Відносна вологість, середнє | Середнє | 40,83 | 38,57 | 38,68 |
| | Стандартне відхилення | 5,37 | 0,00 | 2,69 |
| Швидкість руху повітря, середнє | Середнє | 0,10 | 0,10 | 0,10 |
| | Стандартне відхилення | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

Таблиця 3. Характеристики кластерів за якісними показниками крику та м'язового тону недоношених дітей

| Група обстежених | Середній рівень ІФР-1 у крові | |
|------------------------|-------------------------------|--------------|
| | чол. | жін. |
| Всі обстежені (n=120) | 102,83±28,57 | 117,03±25,89 |
| 1-ша (АГ) (n=60) | 101,85±32,72 | 115,15±30,57 |
| 2-га (АГ+ІЦД-2) (n=40) | 102,96±30,29 | 117,30±36,04 |
| Контрольна (n=20) | 98,54±22,74 | 105,83±29,32 |

Таблиця 4. Характеристики кластерів за якісними показниками рефлексів недоношених дітей, частота (%)

| Показник | Кластер | |
|----------------------------|-----------|------------|
| | I | II |
| Контроль голови флексорний | | |
| | наявний | 12 (48,00) |
| | відсутній | 9 (47,37) |
| Відставання голови | | |
| | наявний | 3 (33,33) |
| | відсутній | 18 (51,43) |
| Вентральна підтримка | | |
| | наявний | 11 (42,31) |
| | відсутній | 10 (55,56) |
| Рефлекс Моро | | |
| | наявний | 4 (22,22) |
| | відсутній | 17 (65,38) |
| Рефлекс Галанта | | |
| | наявний | 5 (26,32) |
| | відсутній | 16 (64) |
| Нижній хапальний рефлекс | | |
| | наявний | 1 (7,14) |
| | відсутній | 20 (66,67) |
| Кроковий рефлекс | | |
| | наявний | 0 |
| | відсутній | 21 (70) |

Обговорення. Недоношені діти мають підвищений ризик захворюваності внаслідок довготривалого перебування в стаціонарі та часті летальні випадки на відміну від дітей, що народилися у термін [1, 2]. В деяких дослідженнях вже згадували про низькі когнітивні дані, підвищений ризик дефіциту уваги з гіперактивністю та затримку моторного розвитку в недоношених дітей [3, 4].

Нами вперше були отримані дані щодо впливу несприятливих чинників навколишнього середовища на неврологічний розвиток недоношених дітей під час довгострокового перебування в неонатальних відділеннях (на 30-ту добу виходжування).

Література

1. Sheena L. Carter. Motor Impairment Associated with Neurological Injury in Premature Infants / L.C. Sheena // Emory university school of medicine, 2015. – P. 1. <http://www.pediatrics.emory.edu/divisions/neonatology/dpc/CP%20MX.html>
2. Motor Development of Premature Infants Born between 32 and 34 Weeks // S.A. Prins, J.S. von Lindern, S. van Dijk, F.G.A. Versteegh // International J. Pediatrics. – 2010. – Vol. 2010. – P. 4. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/462048>
3. The development of potentially better practices to support the neurodevelopment of infants in the NICU / W.F. Liu, S. Laudert, B. Perkins, E. MacMillan-York, S. Martin and S. Graven // J. Perinatology. – 2007. – № 27, S48–S74; Physical Environment Exploratory Group.
4. Bellieni C.V. Fetal and neonatal effects of EMF / V.C. Bellieni // Bioinitiative. – 2012. – P. 16.
5. «Санитарные нормы допустимого шума в помещениях жилых и общественных зданий и на территории жилой застройки» МОЗ СССР от 03.08.84 № 3077-84.
6. ДБН В.2.5-28 – 2006 «Природне та штучне освітлення».
7. ДСПіН № 248/20561 від 20.02.2012 р. «Гігієнічні вимоги до розміщення, облаштування, обладнання та експлуатації перинатальних центрів».
8. ДСанПіН 3.3.2.007 – 98 «Державні санітарні правила і норми роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин».

Н.В. Семенова

ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Рассматриваются вопросы неврологического развития недоношенных новорожденных в динамике наблюдения при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды в неонатальных отделениях. В ходе исследования использован двухэтапный кластерный анализ по количественным и качественным показателям. Установлено, что недоношенные дети, которые находились в условиях повышенных уровней факторов окружающей среды, имели выраженные нарушения неврологического развития на 30-й день наблюдения.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, неврологическое развитие, факторы окружающей среды, кластерный анализ.

N.V. Semenova

ENVIRONMENTAL FACTORS AND DYNAMICS OF THE NEURO-DEVELOPMENT OF PREMATURE INFANTS

The article have been examined the neurological development of preterm infants in the dynamics of the observation under the influence of adverse environmental factors in neonatal wards. During the study, it has been used a two-step cluster analysis of quantitative and qualitative indicators. The study found, premature infants who were in conditions of increased levels of environmental factors have had a developmental disorder on the thirtieth day of observation.

Key words: preterm infants, neurological development, environmental factors, cluster analysis.

Поступила 11.11.15

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-002-084-053.81:615.038:616-092.9 (043.3)

*О.С. Волкова, Є.М. Рябоконт, О.М. Гоєнко, О.В. Андрєєва, Е.І. Доля**Харківський національний медичний університет***ВПЛИВ ЛЕЦИТИН-КАЛЬЦІЄВОГО КОМПЛЕКСУ
НА РІВЕНЬ КИСЛОТНОСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ
В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З МНОЖИННИМ КАРІЄСОМ ЗУБІВ**

Обґрунтована схема профілактики карієсу зубів в осіб молодого віку з високою інтенсивністю каріозного процесу. Застосування в схемі профілактики лецитин-кальцієвого комплексу «Лецитин-2» сприяло нормалізації рівня кислотності ротової рідини (рН) за один рік спостережень.

Ключові слова: карієс, лецитин, цитрат кальцію, рН ротової рідини.

Карієс зубів є найбільш досліджуваною стоматологічною патологією, що викликано його широкою розповсюдженістю. В Україні та інших країнах поширеність карієсу наближується до 92–98 % і має тенденцію до зростання. Внаслідок цього профілактичні заходи боротьби з карієсом не перестають бути актуальними [1–3].

Важливу роль у профілактиці карієсу зубів відіграє забезпечення організму кальцієм, органічними сполуками фосфору та присутність активаторів процесів мінералізації. Тому важливим є визначення найбільш ефективних карієсопрофілактичних засобів, що повноцінно засвоюються і сприяють довготривалому профілактичному ефекту. Цілеспрямований вплив на процеси мінерального обміну в результаті застосування засобів природного походження з макроелементами сприяє підвищенню резистентності твердих тканин зубів до карієсу, проте це питання вивчено недостатньо.

На наш погляд, таким засобом є «Лецитин-2», у склад якого входить лецитин соняшниковий і цитрат кальцію. Лецитин (фосфатидилхолін) має мембраностабілізуючий, остеотропний, гіполіпідемічний, антиоксидантний, гепатопротекторний та інші ефекти, а також є джерелом органічного фосфору і холіну, має здатність виступати активатором ферментів, що відповідають за мінералізацію кісток і зубів. Як відомо, для збагачення ор-

ганізму кальцієм доцільно не збільшувати його споживання, а вирішувати питання про його повноцінне засвоєння шляхом використання в комплексі з іншими речовинами. Вибір цитрату кальцію обумовлений наявністю високого лікувально-профілактичного ефекту внаслідок всмоктування в шлунково-кишковому тракті з найменшим ризиком утворення каменів. Цитрат кальцію з усіх солей кальцію найбільш легко засвоюється і переноситься організмом, використовується при порушенні процесів мінералізації.

Отже, клініко-лабораторне обґрунтування лецитинвмісної добавки з цитратом кальцію у схемі профілактики карієсу зубів є перспективним і набуває особливої актуальності.

Метою дослідження було вивчення впливу схеми профілактики з лецитин-кальцієвим комплексом «Лецитин-2» на рівень кислотності ротової рідини в осіб з множинним карієсом зубів.

Матеріал і методи. Для участі в дослідженні було відібрано 115 осіб, з них 66 (58,3 %) дівчат і 49 (41,7 %) юнаків. Усі учасники інформувалися про аспекти, пов'язані з метою, завданнями, методиками та користю дослідження.

Проведений аналіз результатів клінічного обстеження дозволив сформувати три групи учасників в залежності від величини індексу рівня інтенсивності карієсу зубів, який проводився з використанням індексу КПВ (карієс

пломбовидалений, ВООЗ, 1997) шляхом його ділення на вік пацієнта з інтерпретацією за рекомендаціями П.А. Леуса [4]. Для дорослого населення рівень інтенсивності карієсу зубів < 0,15 – низький, від 0,15 до 0,30 – середній; від 0,31 до 0,60 – високий та > 0,60 свідчить про дуже високий рівень інтенсивності карієсу.

Контрольну групу склали 18 практично здорових пацієнтів, без вираженої стоматологічної та соматичної патології, з рівнем інтенсивності карієсу зубів від 0 до 0,30. Критеріями відбору пацієнтів з карієсом на підставі даних об'єктивного клінічного обстеження стала наявність у них високого і дуже високого рівня інтенсивності карієсу зубів (від 0,31 до 0,60 і вище 0,60). До групи порівняння увійшло 46 пацієнтів, до основної – 51 пацієнт.

Пацієнтам було проведено первинне клінічне обстеження та санація порожнини рота з подальшим динамічним спостереженням. Пацієнти досліджуваних груп отримували схему комплексних гігієнічно-профілактичних заходів, яка включала дотримання раціонального й збалансованого харчування, правила гігієни ротової порожнини та контроль гігієни через кожні два місяці протягом року спостережень. Для індивідуальної гігієни порожнини рота протягом усього року застосовували зубну пасту Colgate «Потрійна дія з фтором» з концентрацією активного фтору 1450 ppm F (1,1 %) двічі на день, зубну щітку з високим індексом очищення та зубні нитки (флоси); ополіскувач «Colgate Plax» комплексної дії «Ніжна м'ята», що містить фторид натрію (0,025 %), який застосовували двічі на добу після чищення зубів, протягом місяця двічі на рік. Додатково хворі основної групи отримували таблетки «Лецитин-2» [5, 6] (ТУ У 15.8-13903778-82-2000, НПА «Одеська біотехнологія») у щоденній дозі 600 мг тричі на добу за півгодини до споживання їжі до повного розсмоктування в порожнині рота.

Курс профілактики проводили протягом одного місяця двічі на рік [7, 8].

Рівень кислотності ротової рідини визначали за допомогою водневого показника (рН) ротової рідини з використанням смужок універсального індикаторного паперу («Lach:Net», Чехія), з градуванням шкали рН 6,6–8,1. Отримані дані статистично обробили. Достовірність отриманих результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента, з критичним рівнем значущості $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Із загальної кількості обстежених [132 особи (100 %)] лише п'ять мали інтактні зубні ряди (3,79 %), тобто поширеність карієсу серед обстежених віком 19–24 років становить 96,21 %. Особливо насторожує той факт, що з усіх обстежених, у яких був виявлений карієс (96,21 %), лише 16,5 % були сановані. Це свідчить про низький рівень санації порожнини рота і недостатній рівень профілактичних заходів.

Результати впливу «Лецитину-2» на функціональну активність слинних залоз молодих людей з високою інтенсивністю карієсу зубів наведено в таблиці.

Дослідження в початковому стані рН як в основній групі [(6,89±0,04) од. рН, $p < 0,001$], так і в групі порівняння [(6,90±0,03) од. рН, $p < 0,001$] пацієнтів з високим рівнем інтенсивності карієсу показало знижений рівень реакцій, що підтримують кислотно-основний стан і гомеостаз ротової рідини, в порівнянні з групою контролю [(7,04±0,04) од. рН]. Це вважається одним із факторів, котрі визначають карієсогенну ситуацію в порожнині рота.

Однак через рік від початку проведення курсу профілактики нестабільність величини рН ротової рідини у пацієнтів основної групи мала тенденцію до збільшення на 0,12 ум. од. відносно осіб групи порівняння.

У той самий час в групі порівняння значення рН ротової рідини змінювалося в середньому з (6,90±0,03) до (6,89±0,03) ум. од.,

Результати впливу лецитин-кальцієвого комплексу на рівень кислотності ротової рідини, (M ± m) ум. од.

| Період | рН ротової рідини, ум. од., пацієнтів груп | | |
|--------------|--|------------|--------------------------|
| | контрольної | порівняння | основної |
| Початковий | 7,04±0,04 | 6,90±0,03* | 6,89±0,04* |
| Через 3 міс | 7,03±0,03 | 6,87±0,02* | 6,89±0,04* |
| Через 6 міс | 7,07±0,03 | 6,89±0,03* | 6,96±0,02*# |
| Через 12 міс | 7,09±0,03 | 6,89±0,03* | 7,00±0,02*# ^v |

Примітка. $p \leq 0,05$; *достовірно порівняно з контрольною групою; # порівняно з вихідними даними в цій групі; ^v з початковими даними групи порівняння.

що відповідало значенню початкового рівня в осіб основної групи і, як відомо, сприяло переважанню процесів демінералізації емалі та виявлялося в більшому прирості карієсу у пацієнтів групи порівняння.

Висновки

Визначено, що запропонована схема профілактичних заходів з лецитин-кальцієвою добавкою «Лецитин-2» в осіб молодого віку

з високою інтенсивністю нормалізує рівень кислотності ротової рідини (рН). Це дає підстави для рекомендації до застосування засобу «Лецитин-2» у комплексній профілактиці карієсу зубів у осіб молодого віку з його високою інтенсивністю двічі на рік протягом місяця по одній таблетці тричі на день за півгодини до прийому їжі до повного розсмоктування в порожнині рота.

Література

1. *Борисенко А.В.* Каріес зубів: практическое руководство / А.В. Борисенко. – К.: Книга-плюс, 2000. – 344 с.
2. *Данилевский Н.Ф.* Распространенность основных стоматологических заболеваний и состояние гигиены полости рта у населения различных регионов Украины (по обращаемости) / Н.Ф. Данилевский, Л.Ф. Сидельникова, А.Г. Ткаченко // Современная стоматология. – 2003. – № 3. – С. 14–16.
3. *Макеева И.М.* Распространенность стоматологических заболеваний у студенческой молодежи Москвы и потребность в их лечении / И.М. Макеева, В.Ю. Дорошина, А.С. Проценко // Стоматология. – 2009. – № 6. – С. 4–8.
4. *Леус П.А.* Задачи по внедрению программ массовой профилактики стоматологических заболеваний / П.А. Леус // Стоматология. – 1990. – Т. 69, № 3. – С. 4–6.
5. *Демьяненко С.А.* Применение лецитиновых гепатопротекторов в стоматологии / С.А. Демьяненко. – Симферополь: Тарпан, 2010. – 52 с.
6. *Левицкий А.П.* Биологическая роль лецитина и лечебно-профилактическое действие лецитиновых препаратов / А.П. Левицкий // Вісник стоматології. – 1996. – № 3. – С. 252–257.
7. *Косенко К.М.* Эффективность лецитину та локального дозованого вакууму в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / К.М. Косенко, Н.А. Івченко, А.О. Седлецька // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 26–31.
8. *Хоменко Л.А.* Обоснование эндогенного назначения препаратов кальция в профилактике кариеса зубов у детей / Л.А. Хоменко // Современная стоматология. – 2007. – № 2. – С. 71–73.

О.С. Волкова, Е.М. Рябоконт, Е.Н. Гоенко, Е.В. Андреева, Э.И. Доля

ВЛИЯНИЕ ЛЕЦИТИН-КАЛЬЦИЕВОГО КОМПЛЕКСА НА УРОВЕНЬ КИСЛОТНОСТИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МНОЖЕСТВЕННЫМ КАРИЕСОМ ЗУБОВ

Предложена схема профилактики кариеса зубов у лиц молодого возраста с высокой интенсивностью кариозного процесса. Применение в схеме профилактики лецитин-кальциевого комплекса «Лецитин-2» способствовало нормализации уровня кислотности ротовой жидкости (рН) за один год наблюдений.

Ключевые слова: каріес, лецитин, цитрат кальція, рН ротової жидкості.

O.S. Volkova, E.M. Riabokon, O.N. Goenko, O.V. Andreeva, E.I. Dolya

EFFECT OF LECITHIN-CALCIUM COMPLEX ON THE ORAL FLUID LEVEL OF ACIDITY IN YOUNG ADULTS WITH MULTIPLE DENTAL CARIES

The scheme prevention of dental caries was proved in young adults with high intensity caries process. Application circuit prevention lecithin-calcium complex «Lecithin-2» contributed to the normalization of oral fluid acidity (pH) in one year of observation.

Key words: caries, lecithin, calcium citrate, pH of oral fluid.

Поступила 01.09.15

УДК 611.314: 616.311.2-083

Е.Г. Денисова, И.И. Соколова

Харьковский национальный медицинский университет

БИОТИПЫ ПАРОДОНТА И РЕЦЕССИЯ ДЕСНЫ: ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Гигиена полости рта с использованием высокоабразивных зубных паст и жестких зубных щеток является фактором риска развития рецессии десны у пациентов с тонким биотипом пародонта. Это требует дифференцированного подхода к выбору как средств, так и метода чистки зубов.

Ключевые слова: биотип пародонта, рецессия десны, гигиена полости рта.

В настоящее время гигиене полости рта уделяют внимание все возрастные категории населения. Культура стоматологического здоровья закладывается с прорезывания первых временных зубов и поддерживается на протяжении жизни индивидуума. От качества гигиенического ухода зависят возникновение, течение и прогноз многих стоматологических заболеваний. Уровень гигиены полости рта, тщательность ее проведения определяют и соматическое здоровье индивидуума, и социальную адаптацию в коллективе. На современном рынке средств и предметов гигиены представлено много производителей, продукция которых имеет как единые критерии требований (например, жесткость щетинок зубной щетки), так и «особенные», характерные для данного производителя (например, количество изгибов ручки зубной щетки). Это затрудняет дифференцированный выбор как у пациентов, так зачастую и у врачей.

Имеется еще один аспект гигиены полости рта, который не учитывается врачом при рекомендациях по выбору гигиенических средств и предметов. Это анатомо-гистологическое строение слизистой оболочки полости рта и, в частности, биотип пародонта, той структуры, которая непосредственно подвергается воздействию зубных щеток, нитей, ершиков и зубных порошков и паст.

В специальной литературе есть работы, в которых описывается негативное воздействие гигиенических средств на состояние твердых тканей зубов и пародонта при неправильном их использовании. Так, еще авторы [1] указывали на то, что зубная нить может вызвать воспаление, зубные щетки могут при-

вести к абсцессам, ирригационные устройства могут ввести инородный материал в мягкие ткани. Авторы считают, что есть шесть проблемных областей, которые могут быть связаны с гигиеническими мероприятиями:

- чрезмерно энергичная чистка зубов или неправильный тип щетки для выбранной техники часто приводит к абразии шейки зуба, раздражению и рецессии десны или ко всем этим проблемам одновременно;

- неконтролируемый или чрезмерный зубной флоссинг может привести к раздражению, изъязвлению или дефектам десны. Проксимальные поверхности корня редко истираются;

- средства для чистки зубов, жидкости для полоскания рта, жевательная резинка могут вызвать аллергические или токсичные реакции у восприимчивых лиц. Особенно если они используются под высоким давлением. Возможно, необходимо подробное индивидуальное обучение перед стоматологическим использованием;

- абсцесс тканей десны может произойти от имплантации фрагментов таких оральных средств гигиены, как зубная щетка (щетинки) и зубочистки;

- бактерии могут попадать в кровоток во время определенных гигиенических мероприятий, особенно у больных с хроническими заболеваниями десен. Частота их возникновения неизвестна из-за противоречивых результатов в различных исследованиях. Такая бактериемия вызывает озабоченность у пациентов, имеющих ревматические болезни сердца, протезы клапанов сердца, суставов, шунты, фистулы, используемые в гемодиализе.

© Е.Г. Денисова, И.И. Соколова, 2015

Авторы [2] описывают клинические случаи поражения межпроксимальных участков шеек зубов при неправильном использовании зубной нити. Так, у 58-летнего мужчины были обнаружены бессимптомные необычные вырезы в области шеек зубов. После клинического и радиологического обследования был сделан вывод, что этиология этих поражений заключается в неправильной технике флоссинга.

К числу осложнений при несоблюдении правил чистки зубов относится и формирование гирлянды Маккола (на участке рецессии фиброзное утолщение десны при бытовом травмировании зубной щеткой) и щели Штильмана (дефект в виде запятой), проявляющихся на участке маргинальной десны. Это механическое поражение, обусловленное прежде всего горизонтальными движениями зубной щетки [3] на участках рецессии десны.

Авторы [3] считают, что рецессия десны развивается из-за анатомических и патологических факторов. Распространенность рецессии зависит от возраста и особенностей населения, потому что это, как правило, представлено у лиц с заболеваниями пародонта или тех, кто практикует усердные или неправильные методы гигиены. Травма десны и гингивальная абразия от чистки зубов, как полагают, приводит непосредственно к рецессии десны. Тематические исследования, документирующие рецессию от травмы зубной щетки, по мнению авторов, сомнительны. В результате краткосрочных исследований сделано предположение, что травма и абразия десны могут быть от чистки зубов, но непосредственная связь между травмирующим уходом дома и десневой рецессией не окончательно установлена. Долгосрочных исследований нет. Тем не менее, абразия может быть неотъемлемой частью в этиологии рецессии десны. Трение зубной щетки также может вызвать дефект в области эмалево-цементного соединения, приводящий к разрушению периодонта и к рецессии [4].

Одним из анатомических факторов, влияющих на развитие патологических процессов пародонта и результаты эстетических реставраций, имплантаций, а также на ортодонтическое лечение, является биотип пародонта [5].

Целью исследования было определение распространенности рецессии десны у пациентов с различным биотипом пародонта и особенностями гигиены полости рта.

Объект и методы. Обследованы 73 пациента в возрасте от 18 до 35 лет. Для определения биотипа пародонта использованы параметры «золотого стандарта» [6]:

- с помощью циркуля определено соотношение ширина / длина коронки зуба в соответствии с процедурой, описанной в работе [7]. Длина коронки была измерена между режущим краем коронки и свободным десневым краем или если была различима эмалево-цементная граница. Длина коронки была разделена на три части равной высоты. Ширина коронки, то есть расстояние между проксимальными поверхностями зуба, была измерена на границе между средним и пришеечным отделом;

- высоту десны измеряли с помощью пародонтального зонда, этот параметр был определен как расстояние от свободного края десны к мукогингивальному (mucogingival) соединению;

- высоту десневого сосочка (papilla) оценивали тем же пародонтальным зондом на медиальной и дистальной сторонах четырех центральных резцов. Этот параметр был определен авторами [7] как расстояние от вершины сосочка до линии, соединяющей срединно-лицевые (midfacial) мягкие ткани, прилегающих зубов.

Были измерены следующие параметры: ширина и длина коронки, высота papilla и десны [6], на основании которых определили три десенных биотипа:

- кластер A1: тонкий фестончатый десенный биотип (thin-scalloped gingival biotype, ThinS) с тонкой формой зуба;

- кластер A2: толстый фестончатый десенный биотип (thick-scalloped gingival biotype, TS) с тонкой формой зуба;

- кластер B: толстый плоский десенный биотип (thick-flat gingival biotype, TF) с квадратной формой зуба.

Степень рецессии десневого края определяли согласно классификации P.D. Miller [8].

Цифровые данные статистически обработали.

Результаты. Первым этапом исследований было определение десенного биотипа у обследованного контингента. Выбор региона пародонта определили на основании данных, полученных авторами [9], которые пришли к выводу, что простой визуальный осмотр не является эффективным для выявления биотипа десен, и, кроме того, биотип верхней и нижней челюсти может различаться

у одного и того же пациента. Измерения десны и зуба пациентов проводили в области центральных верхних резцов. Получено три кластера (табл. 1). Анализ данных табл. 1

Из 73 обследованных пациентов рецессия наблюдалась у 51 (69,86 %), причем преваляло поражение в кластерах А1 и А2. Рецессия по частоте встречаемости наблюдалась

Таблица 1. Размеры коронки центрального резца верхней челюсти и параметры десны при различных биотипах пародонта ($M \pm m$)

| Биотип пародонта | Количество обследованных, абс. ч. (%) | Ширина коронки, мм CW | Длина коронки, мм CL | Соотношение CW/CL | Высота, мм | |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|------------|-----------|
| | | | | | papilla PH | десны GW |
| Кластер А1-ThinS | 17 (23,3) | 7,35±1,40* | 9,47±1,58 | 0,77±0,03# | 4,50±0,71# | 4,52±0,51 |
| Кластер А2-TS | 40 (54,8) | 7,81±0,90* | 9,70±0,89# | 0,77±0,03# | 4,20±0,80# | 4,40±0,60 |
| Кластер В-TF | 16 (21,92) | 8,00±0,70* | 9,00±0,73 | 0,89±0,01# | 3,06±0,25# | 5,25±0,68 |

Примечание. * достоверность статистически не значима ($t < 2$); # достоверность статистически значима ($p < 0,01$).

показал, что ширина коронки центрального резца верхней челюсти в трех кластерах статистически не значима ($t < 2$), Статистическое различие ($t = 2,96$; $p < 0,01$) наблюдалось лишь между кластерами А2 и В относительно параметра длина коронки. Но, несмотря на это, наблюдалась статистическая разница между группами во всех трех кластерах относительно соотношения ширина/длина коронки (кластер А2 и кластер А1, значение t составило 2,42; кластер В и кластер А2 – 17,04; кластер В и кластер А1 – 15,8). Аналогичную ситуацию наблюдали и с показателем высоты papilla: разница в кластерах была статистически значима (кластер А1 и кластер А2 – $t = 3,3$; кластер А1 и кластер В – 7,7; кластер А2 и кластер В – 5,11). Различия в высоте десны было статистически значимо между кластером В и А1 ($t = 3,4$) и В и А2 ($t = 4,4$). Между кластерами А1 и А2 разница была статистически не значима ($t < 2$).

Следовательно, для определения биотипа пародонта в большей степени имеет значение соотношение ширина/длина коронки зуба и высота papilla. Из 73 пациентов биотип ThinS составил 23,3 %, TS – 54,8 % и TF – 21,92 %.

Следующим этапом обследования было определение степени рецессии десны и потери прикрепления.

в области премоляров верхней челюсти, клыков и в последнюю очередь резцов. В большинстве случаев наблюдался I – II класс по P.D. Miller. Данные представлены в табл. 2.

Таким образом, из 17 пациентов, которые составили кластер А1, у 15 была диагностирована рецессия десны, что составило 88,24 % в группе и 20,55 % относительно общего количества больных. В кластере А2, где было наибольшее количество пациентов, рецессия наблюдалась у 27 обследованных, что составило 67,5 % в группе и 36,97 % в целом. Из 16 пациентов, составивших кластер В, с рецессией было 9 пациентов, что составило 56,25 % в группе и 12,34 % в целом.

Следует отметить, что наблюдалась рецессия десны в области премоляров в виде гирлянды Маккола и щели Штильмана примерно у половины пациентов с данной патологией, независимо от биотипа пародонта.

Заключительный этап исследования состоял в анализе гигиенического ухода за полостью рта на основе данных анамнеза.

Все пациенты регулярно ухаживали за полостью рта, некоторые кратность чистки зубов доводили до 3–4 раз в день (таких было 5); 25 (34,25 %) пациентов пользовались жесткой зубной щеткой, 10 (13,69 %) – электрической, остальные (38,0–50,1 %) – зубной щеткой сред-

Таблица 2. Распространенность рецессии десны при различных биотипах пародонта, абс. ч. (%)

| Биотип пародонта | I класс | | II класс | | Количество обследованных, имеющих рецессию |
|-------------------|------------|------------|------------|------------|--|
| | подкласс А | подкласс Б | подкласс А | подкласс Б | |
| Кластер А1- ThinS | 8 (10,95) | 5 (6,85) | 2 (2,74) | – | 15 (20,55) |
| Кластер А2- TS | 8 (10,95) | 9 (12,33) | 7 (9,56) | 3 (4,11) | 27 (36,97) |
| Кластер В - TF | 2 (2,74) | 2 (2,74) | 3 (4,11) | 2 (2,74) | 9 (12,34) |

ней жесткости. При этом все пациенты, которые пользовались мануальной щеткой, отметили, что при чистке преобладают горизонтальные движения. В случае использования электрической щетки, отмечали пациенты, количество времени, которое тратится для очищения вестибулярной поверхности зубов, значительно большее, чем на другие поверхности.

Следовательно, из 17 пациентов с ThinS у 15 была диагностирована рецессия десны. Из 40 пациентов с TS рецессия наблюдалась у 27, и из 16 с TF данную патологию имели 9. Таким образом, мы рассматриваем такой гигиенический подход как хроническую механическую травму десны, которая требует как лечения, так и коррекции метода чистки зубов с учетом биотипа пародонта.

Немаловажным аспектом данной проблемы является абразивность зубной пасты RDA (Relative Dentin Abrasivity), которую использовали пациенты. Опрос показал, что пациенты не знали о таком показателе. В большинстве случаев (84,93 %) использовали пасту с индексом RDA более 100: Colgate Herbal

(110), Amway Glister (110), Colgate Whitening (124), Colgate Tartar Control (165). Так, в кластере A1 – 15, в кластере A2 – 34 и в кластере B – 13 пациентов пользовались такими пастами. Пациенты выбирали зубные пасты, руководствуясь собственными представлениями о гигиене и желанием видеть «белоснежную улыбку» и предотвратить сезонную кровоточивость десен.

Такой симбиоз гигиенических факторов и биотипа пародонта создает условия для развития рецессии десны.

Вывод

На развитие рецессии десны оказывает влияние длительно действующая травма при наличии предрасполагающих физиологических особенностей строения пародонта, в частности его биотипа. Агрессивная гигиена полости рта является тем самым травмирующим фактором риска развития рецессии десны у пациентов с тонким биотипом пародонта. Это требует дифференцированного подхода к выбору как средств, так и метода чистки зубов.

Литература

1. *Gillette W.B.* Ill effects of improper oral hygiene procedure / W.B. Gillette, R.L. Van House // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1980. – № 101 (3). – P. 476–480. – Режим доступа к журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6932433>
2. *Salas M.L.* Interproximal cervical lesions caused by incorrect flossing technique / M.L. Salas, A.C. McClellan, S.R. MacNeill et al. // *Int. J. Dent Hyg.* – 2012. – № 10 (2). – P. 83–85. – Режим доступа к журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2184320>
3. *Мюллер Х.П.* Пародонтология / Научн. ред. изд. на русск. яз. проф. А.М. Политун / Х.П. Мюллер. – Львов: ГалДент, 2004. – С. 107.
4. *Toothbrushing and gingival recession* / L.A. Litonjua, S. Andreana, P.J. Bush, R.E. Cohen // *Int. Dent J.* – 2003. – № 53 (2). – P. 67–72. – Режим доступа к журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12731692>
5. *Gingival biotype and its clinical significance. – A review the Saudi* / A. Seba, K.T. Deepak, R. Ambili et al. // *J. Dental Research.* – 2014. – № 5. – P. 3–7.
6. *The gingival biotype revisited: Transparency of the periodontal probe through the gingival margin as a method to discriminate thin from thick gingival* / T. De Rouck, R. Eghbali, et al. // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – № 36. – P. 428–433. – Режим доступа к журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19419444>
7. *Olsson M.* On the relationship between crown form and clinical features of the gingival in adolescents / M. Olsson, J. Lindhe, C.P. Marinello // *J. Clin. Periodontol.* – 1993. – № 20. – P. 570–577. – Режим доступа к журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7691897>
8. *Miller P.D.* A classification of marginal tissue recession / P.D. Miller // *Jr. Int. J. Periodontics Restorative Dent.* – 1985. – № 5 (2). – P. 8–13. – Режим доступа к журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3858267>
9. *Gingival biotype assesement: Visual inspection relevance and maxillary versus mandibular comparison* / M. Cuny-Houchmand, S. Renaudin, M. Leroul et al. // *Open Dent J.* – 2013. – № 7. – P. 1–6. – Режим доступа к журналу: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=Cuny-Houchmand%20M\[auth](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/term=Cuny-Houchmand%20M[auth)

О.Г. Денисова, І.І. Соколова

БІОТИПИ ПАРОДОНТА І РЕЦЕСІЯ ЯСЕН: ГІГІЄНІЧНІ АСПЕКТИ

Гігієна порожнини рота з використанням високоабразивних зубних паст і жорстких зубних щіток є фактором ризику розвитку рецесії ясен у пацієнтів з тонким біотипом пародонта. Це вимагає диференційованого підходу до вибору як засобів, так і методів чищення зубів.

Ключові слова: *біотип пародонта, рецесія ясен, гігієна порожнини рота.*

E.G. Denysova, I.I. Sokolova

GINGIVAL BIOTYPE AND GINGIVAL RECESSION: HYGIENE ASPECTS

Oral hygiene with the use of highly abrasive toothpastes and toothbrushes hard is a risk factor for the development of gingival recession in patients with a thin gingival biotype. This requires a differentiated approach to the choice, as a means and method of brushing.

Key words: *gingival biotype, gingival recession, oral hygiene.*

Поступила 04.11.15

УДК 378.046.4:614.253.1/2:616.31(049.3)

В.І. Куцевляк, М.Г. Щегольова, Т.Г. Кролівець

Харківська медична академія післядипломної освіти

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ЇЇ ОЦІНКА КУРСАНТАМИ ЦИКЛІВ

Висвітлено питання актуальності розвитку післядипломної освіти та необхідність втілення в практику системи дистанційної освіти. Охарактеризовано основні проблеми, пов'язані з забезпеченням матеріальної бази для організації дистанційної освіти. Підсумовано результати анкетного опитування курсантів циклів післядипломної освіти на кафедрі стоматології дитячого віку, ортодонції та імплантології. Проаналізовано основні моменти сприйняття рівня очікуваної інформативності під час проходження підвищення кваліфікації на циклах кафедри. Вивчено мотивацію лікарів до участі в циклах підвищення кваліфікації. Показано, що переважна більшість лікарів не має спонукальної причини до проходження підвищення кваліфікації на циклах післядипломної освіти. Вони не вбачають цінності в теоретичному засвоєнні матеріалу, а більш охоче долучаються до практичних занять для обміну досвідом.

Ключові слова: *післядипломна освіта, дистанційна освіта, оцінка освіти, очікувана інформативність, мотивація.*

Сучасні тенденції у розвитку української медицини вимагають радикальних змін у підготовці й перепідготовці лікарів. Проблемні питання забезпечення та контролю якості післядипломної підготовки лікарів залишаються актуальною темою обговорення у колах працівників вищої школи і компетентної медичної громадськості [1–3].

Впровадження сучасних елементів дистанційного навчання свідчить, що дистанційні технології створюють нові можливості в післядипломній підготовці спеціалістів, значно оптимізують навчальний процес та дозволяють проводити лекції для більш широкого кола слухачів, які знаходяться на значній відстані один від одного. Практичне впровадження даних технологій вимагає подальшого опрацювання вибору оптимальних форм організації навчання [4, 5], адже під час дистанційного навчання постає питання якості контролю відвідування занять та рівня сприйняття інформації. За таких обставин досить складно налагодити контакт з курсантами та вчасно вносити корективи в інформацію, яка може бути сприйнята як некоректна. Окрім того, багатоканальність інформації потребує її концентрації та адаптації до професійних потреб, вимагає навиків використання сучасних інформаційних і телекомунікаційних технологій у щоденній професійній практиці.

І, звичайно ж, постає питання забезпечення необхідною апаратурою на місцях навчання в умовах обмеженого фінансування навчальних закладів.

Мета роботи – теоретико-практичний аналіз проблеми організації післядипломної освіти лікарів, а саме очікуваної інформативності циклів підвищення кваліфікації курсантами циклів.

Матеріал і методи. Була розроблена анкета для курсантів циклів підвищення кваліфікації, яка містила низку запитань щодо причин, котрі спонукали прийти на навчання, власних очікувань від цих курсів, переваг у способах і методах навчання. Опитування проводилося в перший день циклу, анонімно, для отримання більш достовірної інформації. В ньому взяли участь 463 особи віком від 24 до 55 років.

Результати. Аналіз анкет показав, що переважна більшість слухачів (78 %) стає учасником післядипломної освіти лише через зовнішні обставини («прийшов час», «сказало керівництво», «зателефонували в п'ятницю, що в понеділок маю йти на курси», «я збиралася йти навесні, але мене відправили чомусь зараз», «потрібно пройти курси, бо скоро буде атестація»). Лише 7 % слухачів самостійно визначилися із терміном курсів, ознайомилися з календарним планом циклів спеціалізації й

© В.І. Куцевляк, М.Г. Щегольова, Т.Г. Кролівець, 2015

удосконалення лікарів у ХМАПО на поточний рік і з готовністю включилися у навчання.

Досить цікавими виглядають очікування курсантів. З різних причин потрапивши на курси, більшість з них (78 %) намагалися скористатися ситуацією, щоб «дізнатися про щось новеньке», «обговорити з колегами професійні проблеми», «побути на практиці і подивитися, як працюють інші», «познайомитися зі своїми колегами», «пересвідчитися, що працюю правильно», «відпочити від рутинної роботи». На запитання щодо способів навчання 95 % слухачів відповіли, що віддають перевагу практичним заняттям на базах кафедри, не вбачаючи для себе якоїсь користі від занять в аудиторії, і лише 5 % побажали побути на лекціях.

Слід зазначити, що абсолютно всі курсанти повідомили, що постійно займаються самоосвітою: вивчають статті в професійних виданнях, відвідують численні платні науково-практичні семінари, аналізують інформа-

цію в мережі Інтернет. Даний факт свідчить про усвідомлення необхідності безперервної освіти протягом усієї професійної діяльності після закінчення навчання в університеті чи інституті.

Таким чином, результати анкетування засвідчують, що більшість з курсантів психологічно не налаштовані на навчання на курсах підвищення кваліфікації, серед очікувань домінують бажання підвищити професійну компетентність, яка пов'язується передусім із вивченням досвіду роботи своїх колег. Більшість лікарів не мають внутрішніх стимулів до навчання чи стажування і не пов'язують цей процес із можливістю професійного зростання.

Необхідно відмітити, що проблеми організації підготовки лікарів на етапі післядипломної освіти обумовлені не лише короткою тривалістю курсів, але й недостатністю матеріально-технічної бази для забезпечення практичних занять на сучасному рівні.

Література

1. Наказ МОЗ і АМН України від 12.09.2008 р. № 522/51 «Про затвердження Концепції розвитку вищої медичної освіти України».
2. Сучасний розвиток вищої медичної та фармацевтичної освіти й проблемні питання забезпечення якісної підготовки лікарів і провізорів / М.В. Банчук, О.П. Волосовець, І.І. Фещенко та ін. // Медична освіта. – 2007. – № 2. – С. 5–13.
3. Система управління якістю медичної освіти в Україні / І.Є. Булах, О.П. Волосовець, Ю.В. Вороненко та ін. – Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2003. – 212 с.
4. Наказ Міністерства освіти і науки України від 21.01.04 р. № 40 «Про затвердження положення про дистанційне навчання».
5. Питання розробки нормативів дистанційного навчання в післядипломній медичній освіті / Ю.В. Вороненко, О.П. Мінцер, Ю.П. Вдовіченко та ін. // Медична інформатика та інженерія. – 2008. – № 3. – С. 58–68.

В.И. Куцевляк, М.Г. Щеголева, Т.Г. Кроливец

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ И ЕГО ОЦЕНКА КУРСАНТАМИ ЦИКЛОВ

Освещен вопрос актуальности развития последипломного образования и необходимости внедрения в практику системы дистанционного образования. Охарактеризованы основные проблемы, связанные с обеспечением материальной базы для организации дистанционного обучения. Суммированы результаты анкетного опроса курсантов циклов последипломного образования на кафедре стоматологии детского возраста, ортодонтии и имплантологии. Проанализированы основные моменты восприятия уровня ожидаемой информативности во время повышения квалификации на циклах кафедры. Изучена мотивация докторов к участию в циклах повышения квалификации. Показано, что подавляющее большинство докторов не имеет мотива к повышению квалификации на циклах последипломного образования и не видит ценности в теоретическом освоении материала, а более охотно включается в практические занятия для обмена опытом работы.

Ключевые слова: последипломное образование, дистанционное образование, оценка образования, ожидаемая информативность, мотивация.

V.I. Kucevliak, M.G. Shchegolova, T.G. Krolivets

PROBLEMS OF POSTGRADUATE EDUCATION AND IT'S EVALUATION BY PARTICIPANTS OF CYCLES

The question of a necessity of post-graduate education and the need to put into practice a new type of education – the distance education were revealed. The main problems associated with providing this type of education with all equipment were characterized. The results of the survey of postgraduate education at the department of pediatric dentistry, orthodontics and implantology were summed up. The analysis highlights the perception of the expected information content during training cycles in our department. The motivation for doctors to participate in postgraduate courses was studied. The results showed that the majority of doctors weren't motivated to participate training courses and didn't see the value in theoretical absorption of any information. In the same time, they would like to join workshops to share experiences.

Key words: *post-graduate education, distance education, evaluation of education expected informativeness, motivation.*

Поступила 27.11.15

УДК 616.314.17-008.1-002.2-022:57.088.6:546.172.6

Н.Н.Савельева

Харьковский национальный медицинский университет

ОКСИД АЗОТА КАК ФАКТОР ВОСПАЛЕНИЯ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ I–II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НА ФОНЕ ПАРАЗИТОЗОВ

Установлено, что в крови больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) с паразитозами (энтеробиозом, токсокарозом, лямблиозом) как I степени тяжести, так и II степени повышено содержание оксида азота. У больных ХГП без паразитозов достоверное увеличение концентрации оксида азота в сыворотке крови отмечалось только при II степени тяжести заболевания. Установлено, что у больных ХГП с паразитозами уже на ранних стадиях воспалительного процесса оксид азота выступает важным провоспалительным фактором, тогда как у больных ХГП без паразитозов в воспалительный процесс оксид азота включается при II степени тяжести заболевания. Определение содержания оксида азота позволяет оценить эффективность терапии, прогнозировать течение заболевания.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, паразитозы, оксид азота.

Ранее нами было установлено, что у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) I–II степени тяжести с паразитозами развивается выраженный дисбаланс в системе ПОЛ–АОЗ.

Важным фактором, инициирующим ПОЛ, являются активные формы кислорода и оксид азота. Оксид азота относится к факторам, которые регулируют многочисленные физиологические реакции организма, а в определенных условиях способны вызывать патологические процессы.

Наряду с регуляторными функциями оксида азота, при его генерации в высоких концентрациях обнаруживается и цитостатическая/цитотоксическая активность. Гиперпродукция оксида азота может быть обусловлена активацией синтеза в тканях индуцибельной NOS (iNOS), инициируемой веществами, генерируемыми бактериями. Гиперпродукция оксида азота, обусловленная функционированием iNOS, наблюдается при сильных кровотечениях и воспалительных процессах различной этиологии. Высокие концентрации оксида азота способны приводить к патологическим иммунным реакциям и вызывать апоптоз клеток.

Целью настоящего исследования было определение содержания оксида азота в крови

больных ХГП I–II степени тяжести с паразитозами (энтеробиоз, токсокароз, лямблиоз) как фактора, инициирующего и поддерживающего воспаление в тканях пародонта.

Материал и методы. Исследования были проведены у 62 больных с ХГП I ст. тяжести и 60 больных с ХГП II ст. тяжести, сочетающимся с энтеробиозом; у 60 больных с ХГП I ст. тяжести и 70 больных со II ст. тяжести, сочетающимся с токсокарозом, и 48 больных ХГП I ст. тяжести и 50 больных ХГП II ст. тяжести, сочетающимся с лямблиозом (основные группы).

Группу сравнения составили 60 больных ХГП I ст. тяжести и 30 больных ХГП II ст. тяжести без паразитарной инвазии. В контрольную вошло 30 человек без патологии пародонта и хронической патологии других органов и систем, которые в период обследования считались практически здоровыми.

Для исключения возрастной множественности патологии в исследованные группы (основную, сравнения, контрольную) включали лиц в возрасте 20–40 лет. Критериями исключения являлись хронические заболевания внутренних органов, сердечно-сосудистая патология, хронические заболевания крови и эндокринной системы, аутоиммунная патология, аллергические заболевания.

© Н.Н. Савельева, 2015

Диагноз ХГП выставлялся на основании рекомендации ВОЗ (1995), в соответствии с МКБ-10, был верифицирован с учетом патогноманических клинических проявлений заболевания и данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Диагноз энтеробиоз, токсокароз и лямблиоз больным с ХГП выставлялся на основании совокупности эпидемиологического и клинического анамнезов, клинико-лабораторных показателей и результатов копрологического и иммуноферментного анализа.

О содержании в сыворотке крови оксида азота судили по его конечному продукту NO_2 , который определяли спектрофотометрически [1, 2].

Полученные цифровые данные были обработаны методами математической статистики с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического T-критерия Вилкоксона [3]. Проверка найденных расхождений проводилась на уровне значимости $p < 0,05$ [4, 5].

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований было обнаружено, что в крови больных ХГП с паразитами как I степени тяжести, так и II повышено содержание оксида азота:

| Заболевание | Содержание NO, мкМоль/л |
|-------------------------|----------------------------|
| ХГП I ст. + энтеробиоз | 5,28±0,26* |
| ХГП I ст. + токсокароз | 5,27±0,26* |
| ХГП I ст. + лямблиоз | 5,29±0,26* |
| ХГП I ст. | 5,01±0,26 |
| ХГП II ст. + энтеробиоз | 5,78±0,28** |
| ХГП II ст. + токсокароз | 5,78±0,28** |
| ХГП II ст. + лямблиоз | 5,80±0,28** |
| ГП II ст. | 5,16±0,26* |
| здоровые лица | 4,63±0,23 |

($p < 0,05$ * между показателями больных ХГП и здоровыми лицами; ** между показателями больных ХГП с паразитами и больных ХГП без паразитов).

Литература

1. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева, И.А. Гавриленко и др. // Бюл. эксперим. медицины. – 2000. – № 7. – С. 6–9.
2. Сняченко О.В. Оксид азота в терапевтической практике / О.В. Сняченко, Т.В. Звягина. – Донецк: ООО «Юго-Восток ЛТД», 2001. – 258 с.
3. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В.Е. Гмурман. – Москва: Высш. образование, 2007. – 479 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва: Практика, 1999. – 459 с.
5. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – Москва: Высш. шк., 1990. – 352 с.

Повышенное содержание NO в сыворотке крови наблюдалось у больных ХГП при всех формах паразитозов – энтеробиозе, токсокарозе, лямблиозе. Повышение уровня NO было достоверно значимым ($p < 0,05$). У больных ХГП без паразитозов достоверное увеличение концентрации NO в сыворотке крови отмечалось только при II степени тяжести заболевания.

У больных ХГП I степени с паразитами концентрация NO в сыворотке крови возрастала на 114 %, II степени – на 124–125 % по сравнению с его содержанием у здоровых лиц. У больных ХГП без паразитозов при I степени тяжести заболевания увеличение уровня NO составляло 108 %, при II степени – 111 %. При II степени тяжести ХГП у больных с паразитами уровень NO был достоверно выше, чем у больных ХГП без паразитозов.

Выводы

Известно, что избыточное накопление NO в результате активации iNOS приводит к увеличению образования сильнейших оксидантов – пероксинитратного аниона и пероксинитритной кислоты, вызывающей образование гидроксильных радикалов. Накопление последних индуцирует перекисное окисление липидов, увеличение сосудистой проницаемости. Пероксинитрит вызывает повреждение белков, сосудистого эндотелия, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксикации. Сам NO, избыточно накапливаясь в клетках, способен вызывать повреждение ДНК.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ХГП с паразитами уже на ранних стадиях воспалительного процесса NO выступает важным провоспалительным фактором, тогда как у больных ХГП без паразитозов в воспалительный процесс NO включается при II степени тяжести заболевания.

Н.М. Савельєва

ОКСИД АЗОТУ ЯК ФАКТОР, ЩО ІНІЦІУЄ І ПІДТРИМУЄ РОЗВИТОК ЗАПАЛЕННЯ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ І-ІІ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ НА ТЛІ ПАРАЗИТОЗІВ

Встановлено, що в крові хворих на хронічний генералізований пародонтит (ХГП) з паразитозами (ентеробіозом, токсокарозом, лямбліозом) як I ступеня тяжкості захворювання, так і II ступеня тяжкості підвищений вміст оксиду азоту. У хворих на ХГП без паразитозів достовірно збільшення концентрації оксиду азоту в сироватці крові відзначалося тільки при II ступені тяжкості захворювання. Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ХГП з паразитозами вже на ранніх стадіях запального процесу оксид азоту виступає важливим прозапальним фактором, тоді як у хворих на ХГП без паразитозів у запальний процес оксид азоту включається у разі II ступеня тяжкості захворювання. Визначення вмісту оксиду азоту дозволяє оцінити ефективність терапії, прогнозувати перебіг захворювання.

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, паразитози, оксид азоту.

N.N. Saveleva

NITROGEN OXIDE AS FACTOR INITIATING AND KEEPING DEVELOPMENT OF INFLAMMATION IN PARODONTA FABRICS AT PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS, SEVERITY LEVEL I-II IN COMBINATION WITH PARASITOSIS

It is established that in a blood of patients with a chronic generalized periodontal disease from parasitosis (giardiasis, enterobiasis, toxocarosis) both at the I severity of a disease and at the II severity raised the content of nitrogen oxide. At patients with a CGP disease without parasitosis the reliable augmentation of concentration nitrogen oxide in blood serum became perceptible only at the II severity of a disease. The obtained data testify that at patients with a chronic generalized periodontal disease from parasitosis already at early stages of inflammatory process nitrogen oxide acts as an important pro-inflammatory factor whereas at patients with a CGP disease without parasitosis joins in inflammatory process of NO at the II severity of a disease. Definition of the content of nitrogen oxide allows to estimate efficiency of therapy, to prognosticate the course of a disease.

Key words: chronic generalized periodontitis, parasitosis, nitric oxide.

Поступила 30.11.15

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 інші друковані видання.

Тел. (057) 707-73-00

e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru