

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (119) 2010



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

Академік АМН України,
лауреат Державної премії України
В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, С. О. Гешелін,
Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко,
В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко,
М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова
(*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Тро-
химчук, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ),
Т. А. Бухтіарова (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина),
В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропет-
ровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Костюк (Київ),
Г. М. Крижановський (Москва), Марія Паола Ландіні (Італія),
А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко
(Київ), М. С. Регеда (Львів), С. Б. Середенін (Москва), С. Трахтенберг
(США)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (119) 2010

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24
(048) 728-54-58
(048) 723-29-63
(048) 719-06-40

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
О. В. Титова
О. М. Фащевська
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет
В. М. Попов
А. В. Попов
О. А. Шамшуріна

Фото на обкладинці —
В. М. Попов

На фото:
Рідний степ

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 16.06.2010.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0
Тираж 200. Зам. 1410.

Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Теорія та експеримент

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ Е. Н. Горбань, Н. В. Сыкало, Е. В. Подъяченко	4
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРВИТИНА В НОРМАЛИЗАЦИИ ГЛАЗНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ДИНАМИКИ ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ НА МОДЕЛИ ГЛАУКОМЫ И. Н. Михайцева	9
ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЗМІНИ СТУПЕНЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦІЇ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ, РОЗСІЯНОГО ТКАНИНАМИ МІОКАРДА, ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРИЧИНИ ТА ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ З ВИКОРИСТАННЯМ НЕ-НЕ ЛАЗЕРА О. В. Павлюкович	12
ВПЛИВ ПОХІДНОГО ПЕПТИДАМІДОБЕНЗОФЕНОНУ НА ХРОНІЧНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ КОРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У ЩУРІВ І. В. Погоріла	17
ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДІЇ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТРОМБОФЛЕБІТІ В. А. Рибак, В. М. Кузнецова	20
ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СЛОВБУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЗА РІЗНИХ УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ Р. В. Салютін	23



Одеса
Одеський медуніверситет
2010



ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОМОРБІДНОЇ З ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ І. В. Солдатенко, М. І. Яблучанський	26
ВПЛИВ ДЕЯКИХ МЕТАБОЛІТНИХ ЗАСОБІВ НА ВИРАЗНІСТЬ І ТРИВАЛІСТЬ ЦИТОХІМІЧНИХ ЗМІН ОКРЕМИХ СТРУКТУР ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА О. П. Сотнікова, Т. Ю. Іванійчук	29
ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У КІСТКОВОМУ МОЗКУ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ С. Б. Добрянський, В. Й. Кресюн, М. С. Регада	34



Клінічна практика

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У НОВОРОЖДЕННЫХ Н. Л. Аряев, Ю. В. Десятская	36
МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТИПУ ЗАГАЛЬНИХ НЕСПЕЦИФІЧНИХ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ Й ЕНДОТОКСЕМІЇ У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ І ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ Н. Б. Галіяш	40
СТАН ГЛУТАТИОНОВОЇ ПРОТИПЕРЕКИСНОЇ СИСТЕМИ Й ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗУ У ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С О. Є. Іванникова	43
ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ПЛОДА У ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРЕДГРАВІДАРНЕ ЛІКУВАННЯ ЗОВНІШНЬОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ О. М. Каланжова	46
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭПИДУРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СТЕРОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФОРАМИНАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА И КОРЕШКОВЫМ СИНДРОМОМ А. А. Кондрашов, Н. Е. Полищук	50
ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПСИХОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ У ЕКСПЕРИМЕНТІ В. Г. Шутурмінський, Л. С. Кравченко, О. В. Татаріна, С. В. Щербakov	55
ИНТЕГРАЛЬНАЯ СИСТЕМА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ В. А. Науменко	58
ФУНКЦІОНАЛЬНА РОЛЬ -SH I -S-S- ГРУП У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ Н. В. Костюшова	61
НОВИЙ СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ О. В. Коноваленко	65



Огляди

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: ДЕ ЗВОЛІКАЛИ, ДЕ НЕ ПОСПІШАЛИ, І ЧИ ДОВЕДЕТЬСЯ ПРИСКОРЮВАТИ ТЕМП? Л. А. Ковалевська, Т. В. Вороніна	68
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----



ТАКТИКА ПРИ СКЛАДНІЙ ІНТУБАЦІЇ ТРАХЕЇ О. О. Тарабрін, В. В. Суслов, О. О. Буднюк	73
РЕВМАТИЗМ У СУЧАСНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ЧИ АКАДЕМІЧНА ПРОБЛЕМА? О. О. Якименко, Л. В. Закатова, Н. М. Антипова, В. В. Тбілелі, Н. С. Тіхончук	76



Лекції

ПОЗИТРОННА ЕМІСІЙНА ТОМОГРАФІЯ: КЛІНІКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ О. В. Щербіна	79
----------------------------------------------------------------------------------	----



Реферати

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»	89
------------------------------------------------------------------	----

УВАГА!

Починаючи з нинішнього року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським державним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію. Одержувач платежу: Одеський державний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський державний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До відома авторів! Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини і біології.

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 10 від 26.05.2010 р.

© Одеський медичний журнал, 2010





УДК 612.183.014.481:612.67

Е. Н. Горбань, Н. В. Сыкало, Е. В. Подьяченко

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Актуальность темы

Сосудистые изменения, развивающиеся вследствие воздействия ионизирующего излучения (ИИ), могут быть причиной нарушения функции многих органов и тканей [6]. У лиц, контактирующих с источниками ИИ, отмечено возрастание относительного риска развития острого инфаркта миокарда [3; 6; 11]. Длительное воздействие малых доз ИИ потенцирует негативное влияние традиционных факторов риска развития сердечнососудистых заболеваний [3; 6]. При этом нельзя исключить и самостоятельную роль влияния ИИ в диапазоне воздействия малых доз в этиопатогенезе сосудистой патологии.

Согласно современным представлениям, ионизирующая радиация рассматривается как фактор ускорения процессов старения [1; 3]. Вследствие действия ИИ происходит «омоложение» возрастзависимой патологии, в частности, связанной с органическими атеросклеротическими поражениями сосудов [3; 8]. В свою очередь, факторами ускоренного формирования последних выступают нарушения в регуляции артериального давления и обмена липидов и липопротеинов, выявленные, в частности,

у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и у лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях [3; 10; 11]. Вместе с тем, до настоящего времени недостаточно исследованы возрастные особенности изменений сосудистой реактивности под влиянием ИИ.

Воздействие ИИ обуславливает нарушение метаболических процессов и существенно модулирует механизмы регуляции функций, что может стать патологической основой для развития различных заболеваний. Установлено, что у лиц, длительное время контактирующих с источниками ИИ или проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, широко распространено развитие так называемого метаболического синдрома [6; 7; 9]. Метаболический синдром считается одним из наиболее распространенных патологических состояний, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [1; 4; 5]. Этот синдром представляет собой комплекс метаболических и гемодинамических нарушений, в основе развития которых лежит снижение чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность) [4; 5].

Существует тесная взаимосвязь между метаболическими

нарушениями и сердечнососудистыми заболеваниями [9; 12; 19]. Установлено, что регуляторные влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы и путь L-аргина-на-NO играют главную роль в опосредовании действия инсулина на сердечно-сосудистую систему [17]. В настоящее время установлен и тот факт, что инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, в том числе продукция NO, являются тесно ассоциированными состояниями [15]. Однако четко проследить причинно-следственные взаимоотношения этих процессов пока не удастся.

В работах последних лет показано, что вероятность развития артериальной гипертензии в пожилом возрасте главным образом зависит от сохранности эндотелия и способности к NO-вазодилатации в резистивных сосудах [13; 14]. Ключевая роль в инициации повреждения эндотелия отводится оксидативному стрессу [2; 6; 8]. Показано, что ИИ активирует свободнорадикальное окисление, нарушает функциональное состояние клеточных мембран, что снижает активность NO-синтазы, нарушает баро- и хеморецепторные механизмы ауторегуляции артериального давления вследствие воспалительных или деструктивно-склеро-



тических изменений эндотелиальной выстилки сосудов [6; 8; 10; 11]. Следует отметить, что многие изменения, вызываемые ИИ, подобны тем, которые наблюдаются при старении. В то же время, недостаточно изученным остается вопрос о возрастных особенностях реактивности сосудистой стенки облученных животных на действие физиологически активных веществ.

Цель настоящей работы — изучить влияние однократного рентгеновского (R-) облучения в сублетальной дозе на реактивность сосудистой стенки взрослых и старых крыс при действии эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых агонистов.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на взрослых (7–8 мес.) и старых (24–25 мес.) крысах-самцах линии Вистар. Изучали влияние однократного R-облучения в дозе 3 Гр (рентгенотерапевтическая установка РУМ-17; мощность дозы — 5,0 сГр/с; экспозиция — 60 с; фокусное расстояние — 45 см; фильтры — 0,5 мм Al и 1,0 мм Cu). В опыт животных брали через 1 мес. после облучения.

Животных наркотизировали эфиром, декапитировали, вскрывали грудную клетку и выделяли аорту. Сразу ее помещали в раствор Кребса, препарировали и нарезали на сегменты шириной 1,5–2 мм и массой 1,3–1,9 мг с учетом циркулярной организации гладкомышечного слоя (под углом 45°).

Исследование сократительной способности изолированных сегментов грудной аорты проводили по модифицированной методике L. Sjolín et al. [20]. Препараты помещали в проточную (перфузия с помощью перистальтического насоса НП-1М; скорость перфузии — 4 мл/мин) термостатируемую (37 °С) камеру объемом 0,6 мл, заполненную модифицированным раствором Кребса (ммоль/л):

NaCl — 133,0; KCl — 4,7; NaHCO₃ — 10,0; NaH₂PO₄ — 1,38; CaCl₂ — 2,5; MgCl₂ — 1,05; глюкоза — 7,8; pH 7,35–7,4. Сосудистые сегменты подвергали пассивному растяжению с силой 10–15 мН и выдерживали в течение 30–40 мин. Сократительную активность гладких мышц изолированных сегментов грудной аорты регистрировали в режиме, близком к изометрическому, при помощи механоэлектрического преобразователя 6МХ-1С.

В работе были использованы норадреналин (“Serva”, Германия), ацетилхолин (“Aldrich Chem. Co.”, США), нитропруссид натрия (“ICN”, США), инсулин (ЗАО «Фармацевтическая фирма “Дарница”», Украина).

Для изучения сократительной способности изолированных сегментов грудной аорты взрослых и старых крыс в буферный раствор добавляли норадреналин (НА) в концентрации 100 нмоль/л. Ацетилхолин (АХ) использовали в концентрации 1 мкмоль/л, нитропруссид натрия (НПН) — 1 мкмоль/л, инсулин — 600 мЕд/мл. Для изучения вазодилаторного действия АХ, НПН и инсулина сосудистые сегменты предварительно активировали НА (100 нмоль/л).

При исследовании вазоконстрикторных реакций расчеты изменений тонического напряжения гладких мышц изолированных сегментов грудной аорты производили в абсолютных единицах (мН), при исследовании вазодилаторных реакций — в относительных (в процентах от исходного уровня активации, принимаемого за 100 %). Статистическая обработка результатов проведена с использованием стандартных методов.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что при действии эндотелийзависимого вазодилатора АХ на активированные НА изолированные сегменты грудной аорты взрослых

крыс расслабление сосудистых препаратов практически не различалось у контрольных и облученных животных и составляло соответственно (55,63±3,53) и (53,56±3,48) % от исходного уровня активации (рис. 1). У старых облученных крыс вазодилаторная реакция на АХ была достоверно меньше по сравнению с контролем (см. рис. 1). Так, расслабление активированных НА изолированных сегментов грудной аорты старых животных контрольной группы составляло (46,01±3,24) % от исходного уровня норадреналиновой контрактуры, а у облученных — (35,47±2,31) % (P<0,05).

Таким образом, через 1 мес. после однократного R-облучения в дозе 3 Гр у взрослых крыс не наблюдается нарушений реактивности сосудистой стенки на действие АХ, а у старых облученных животных эндотелийзависимая вазодилаторная реакция на АХ существенно ослабляется.

Следует отметить, что при сравнении вазодилаторных реакций на АХ обнаруживаются достоверные возрастные различия как в контрольной группе животных, так и в груп-

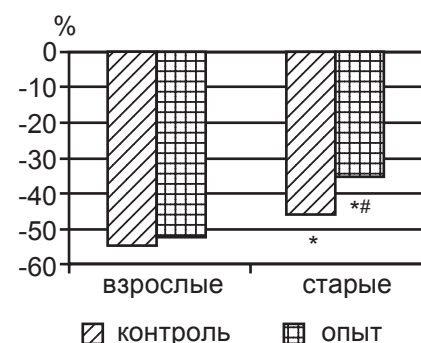


Рис. 1. Степень расслабления активированных норадреналином (100 нмоль/л) изолированных сегментов грудной аорты взрослых и старых крыс под влиянием ацетилхолина (1 мкмоль/л) через 1 мес. после однократного R-облучения (3 Гр). На рис. 1–4: # — различия между контролем и опытом достоверны при P<0,05; * — различия между взрослыми и старыми животными достоверны при P<0,05



пе облученных крыс. Так, в контроле степень расслабления сосудистых препаратов под влиянием АХ у взрослых крыс составляла (55,63±3,53) % от исходного уровня активации, а у старых — (46,01±3,24) % (P<0,05). У облученных взрослых крыс степень снижения норадреналиновой контрактуры при действии АХ составляла (55,56±3,48) %, а у старых — (35,47±2,31) % (P<0,001).

Таким образом, изменения сосудистой реактивности при старении и влиянии ИИ имеют однонаправленный характер и связаны с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации.

При действии эндотелийнезависимого агониста, вазодилатирующий эффект которого также опосредован NO, — НПН — не обнаружено достоверного уменьшения расслабления сегментов грудной аорты ни у взрослых, ни у старых облученных животных (рис. 2). Более того, вазодилататорная реакция взрослых облученных крыс на НПН даже достоверно увеличивалась по сравнению с контролем. Так, при действии НПН на активированные НА изолированные сегменты грудной аорты взрослых крыс контрольной группы расслабление сосудистых препаратов составляло (69,01±3,24) % от исходного уровня активации, а у облученных взрослых животных — (77,34±2,47) % (P<0,05). У старых крыс вазодилататорная реакция на НПН достоверно не различалась у контрольных и облученных животных и составляла соответственно (81,26±1,99) и (79,08±1,08) % (P>0,05).

Обращает на себя внимание тот факт, что в контрольной группе животных эндотелийнезависимая вазодилататорная реакция на НПН была достоверно больше у старых крыс по сравнению со взрослыми. Так, при действии НПН расслабление изолированных сегментов грудной аорты взрослых крыс контрольной группы составля-

ло (69,01±3,24) % от исходной норадреналиновой контрактуры, а старых контрольных животных — (81,26±1,99) % (P<0,001). В группе облученных животных не обнаружено достоверных возрастных изменений эндотелийнезависимых вазодилататорных реакций на НПН.

Следовательно, через 1 мес. после однократного R-облучения в дозе 3 Гр достоверно увеличивается эндотелийнезависимая вазодилататорная реакция на НПН у взрослых крыс, тогда как у старых животных этого не наблюдают. В то же время, в группе контрольных крыс под влиянием НПН наблюдается достоверное увеличение расслабления сосудистых препаратов старых животных по сравнению со взрослыми.

Таким образом, изменения сосудистой реактивности при старении и действии ИИ имеют сходный характер и выражаются в ослаблении эндотелийнезависимой вазодилатации к действию эндогенного NO и усилении под влиянием экзогенного NO.

Известно, что в эндотелиальных клетках есть инсулиновые рецепторы и сосудистый эндотелий является потенци-

ально важной мишенью для влияния инсулина [15]. Последний стимулирует выделение NO эндотелиальными клетками [15; 16]. Как указывалось выше, одним из проявлений влияния радиационного воздействия на организм становится развитие метаболического синдрома и инсулинорезистентности [1; 4; 5]. При инсулинорезистентности показано уменьшение инсулинопосредованной и угнетение эндотелийзависимой вазодилатации [15; 17; 19]. Однако практически не изученным остается вопрос о влиянии инсулина на реактивность сосудистой стенки взрослых и старых облученных животных.

В опытах на изолированных сегментах грудной аорты нами установлено, что реактивность сосудистой стенки взрослых облученных животных на действие инсулина достоверно повышается, тогда как у старых крыс этого не наблюдают (рис. 3). Так, при действии инсулина на активированные НА изолированные сегменты грудной аорты взрослых животных контрольной группы расслабление сосудистых препаратов составляло (32,56±4,17) % от исходного уровня активации, а облученных — (45,34±3,46) % (P<0,05).

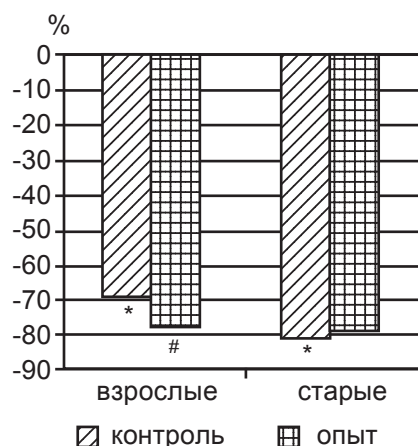


Рис. 2. Степень расслабления активированных норадреналином (100 нмоль/л) изолированных сегментов грудной аорты взрослых и старых крыс под влиянием нитропруссид натрия (1 мкмоль/л) через 1 мес. после однократного R-облучения (3 Гр)

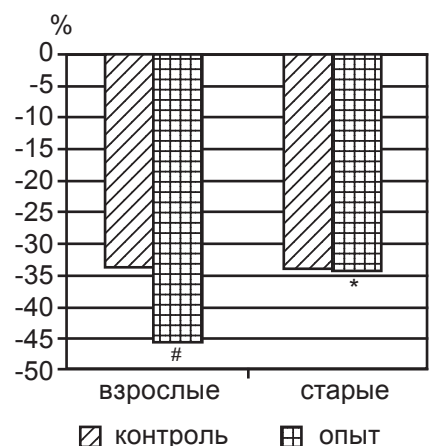


Рис. 3. Степень расслабления активированных норадреналином (100 нмоль/л) изолированных сегментов грудной аорты взрослых и старых крыс под влиянием инсулина (600 мЕД/мл) через 1 мес. после однократного R-облучения (3 Гр)



Степень расслабления изолированных сегментов грудной аорты старых крыс контрольной группы и облученных старых животных под влиянием инсулина практически не различалась и составляла соответственно $(33,89 \pm 3,30)$ и $(34,03 \pm 3,39)$ % от исходной норадреналиновой контрактуры ($P > 0,05$).

Таким образом, через 1 мес. после облучения в дозе 3 Гр наблюдается повышение реактивности сосудистой стенки взрослых облученных крыс к вазодилаторному действию инсулина. У старых животных этот феномен не выявлен.

При сравнении возрастных особенностей влияния инсулина на реактивность сосудистой стенки достоверные различия обнаруживаются в группе облученных животных. Так, расслабление изолированных сегментов грудной аорты взрослых облученных крыс на воздействие инсулина было достоверно больше по сравнению с препаратами старых животных и составляло соответственно $(45,34 \pm 3,46)$ и $(34,03 \pm 3,39)$ % от исходной норадреналиновой контрактуры ($P < 0,05$). В контроле не обнаружено достоверных различий сосудорасширяющего влияния инсулина на сосудистые препараты взрослых и старых крыс.

Таким образом, вследствие облучения животных в дозе 3 Гр у старых крыс не изменяется реактивность сосудистой стенки на действие инсулина, тогда как дилаторная реакция сосудистых препаратов взрослых облученных животных на воздействие инсулина достоверно увеличивалась по сравнению с контрольными, что может иметь компенсаторно-приспособительное значение в условиях, когда преобладающими становятся вазоконстрикторные реакции.

Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы рассматривается как важное звено пато-

генеза многих сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, установлено, что повышенная активность симпатoadrenalовой системы играет важную роль в развитии метаболического синдрома и инсулинорезистентности [5; 17; 19]. Однако возрастные особенности влияния повреждающих факторов, провоцирующих развитие патологии, в том числе ИИ, на реактивность сосудистой стенки при действии адреностимуляторов не привлекли еще должного внимания исследователей.

Нами установлено, что через 1 мес. после однократного R-облучения в дозе 3 Гр проявляется тенденция к уменьшению сократительной реакции изолированных сегментов грудной аорты взрослых животных на действие НА и уменьшение сократительной реакции сосудистых препаратов старых животных (рис. 4). Так, при действии НА сокращение сосудистых препаратов взрослых крыс контрольной группы составляло $(5,42 \pm 0,91)$ мН, а облученных животных — $(3,46 \pm 0,48)$ мН ($0,05 < P < 0,1$). Сила сокращения изолированных сегментов грудной аорты старых крыс контрольной группы составляла $(5,99 \pm 0,64)$ мН, а облученных

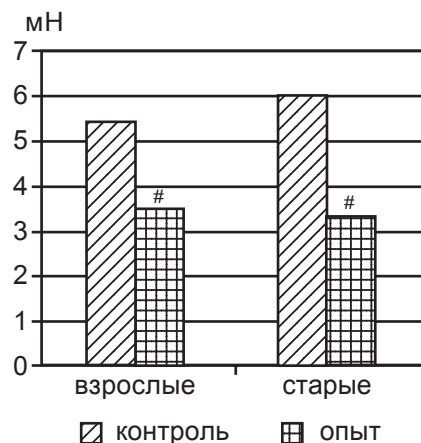


Рис. 4. Сила сокращения изолированных сегментов грудной аорты взрослых и старых крыс под влиянием норадреналина (100 мкмоль/л) через 1 мес. после однократного R-облучения (3 Гр)

— $(3,27 \pm 0,61)$ мН ($P < 0,001$). При этом как в контрольной группе, так и у облученных животных не обнаружено достоверных возрастных различий сократительных реакций сосудистых препаратов на НА.

Известно, что вазоконстрикторная реакция на НА является эндотелийнезависимой и осуществляется за счет рецепторопосредованной деполяризации плазматических мембран гладкомышечных клеток сосудов [18]. Можно предположить, что ослабление эндотелийнезависимой сократительной реакции сосудистых сегментов старых облученных животных и тенденция к ослаблению такой реакции сосудистых препаратов взрослых облученных крыс на НА по сравнению с контролем связаны с радиоиндуцированным снижением сократительной способности миоцитов сосудов.

Таким образом, через 1 мес. после R-облучения в сублетальной дозе 3 Гр наблюдается снижение реактивности гладких мышц сосудистой стенки на рецепторопосредованное вазоконстрикторное действие НА как у взрослых, так и у старых крыс. При действии эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых вазодилаторов на сосудистые препараты взрослых и старых облученных животных обнаружены некоторые различия. Так, эндотелийзависимые дилаторные реакции сосудистых сегментов старых облученных крыс на АХ, в отличие от сосудистых препаратов взрослых облученных животных, достоверно уменьшаются по сравнению с контролем, тогда как эндотелийнезависимые вазодилаторные реакции на НПН у старых облученных крыс не только не уменьшаются по сравнению со старыми животными контрольной группы, но даже достоверно усиливаются. Повышение реактивности сосудистой стенки на действие НПН обнаруживается также на препаратах старых животных



контрольной группы по сравнению со взрослыми. Это свидетельствует о том, что при старении и действии ИИ снижается реактивность сосудистой стенки на действие эндогенного NO и повышается реактивность при влиянии экзогенного NO.

Сосудорасширяющее действие инсулина достоверно не различалось у контрольных и опытных старых животных. Дилататорная реакция сосудистых сегментов взрослых облученных крыс на инсулин была достоверно больше по сравнению с животными контрольной группы; кроме того, у взрослых облученных крыс также повышалась реактивность гладких мышц изолированных сегментов грудной аорты на НПН по сравнению с контролем, что может быть проявлением адаптационных возможностей взрослого организма. Следовательно, сосуды старых животных более чувствительны к повреждающему действию ИИ.

Выводы

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что изменения реактивности сосудистой стенки при старении и действии ИИ имеют сходный характер и, возможно, пути коррекции этих нарушений могут быть общими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бебешко В. Г. Сучасна радіологічна ситуація в Україні: основні джерела та рівні опромінювання населення / В. Г. Бебешко, В. П. Замостьян // Журнал практичного лікаря. — 2005. — № 4. — С. 2-6.
2. Беленков Ю. Н. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареева, Ф. Т. Агеев. — М.: Инсайт полиграфик, 2000. — 86 с.
3. Вплив віку і дози опромінення на поширеність ішемічної хвороби серця в учасників аварійних робіт на ЧАЕС / В. О. Бузунов, П. А. Федірко, М. Ю. Антомонов [та ін.] // Український кардіологічний журнал. — 2003. — № 5. — С. 33-35.
4. Дедов И. И. Эндокринология : учебник / И. И. Дедов, В. В. Мельниченко. — М.: Медицина, 2007. — 400 с.
5. Дружинин П. В. Синдром «Х» — «Метаболический синдром» (состояние высокого риска): метод. рекомендации / П. В. Дружинин, А. Ф. Новиков, С. В. Алешин. — М.: Факультет повышения квалификации мед. работников РУДН, 2005. — 41 с.
6. Роль «малых» доз ионизирующего излучения в развитии неонкологических эффектов: гипотеза или реальность? / А. Б. Карпов, Ю. В. Семенова, Р. М. Тахауров [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины. — 2005. — № 2. — С. 12-24.
7. Коваленко А. Н. Синдром хронической усталости и метаболический синдром Х у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы — мембранная патология? / А. Н. Коваленко, К. Н. Логановский // Український медичний часопис. — 2001. — № 6 (26). — С. 224-225.
8. Островская С. С. Морфология артерий сердца и аорты крыс после комбинированного воздействия облучения, солей кадмия и свинца / С. С. Островская, В. И. Гарец, В. В. Талько // Морфология. — 2007. — Т. 1, № 1. — С. 100-105.
9. Ополонский Д. В. Структурные и функциональные изменения артериальных сосудов у больных ИБС с метаболическим синдромом / Д. В. Ополонский, Н. И. Максимов // Кардиология. — 2009. — Т. 49, № 6. — С. 10-14.
10. Поровский Я. В. Изменения микроциркуляторного русла у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки / Я. В. Поровский // Бюллетень сибирской медицины. — 2005. — № 4. — С. 123-128.
11. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у персонала предприятий атомной отрасли / Ю. В. Семенова, А. Б. Карпов, Р. М. Тахауров [и др.] // Радиационная биология. Радиэкология. — 2008. — Т. 48, № 4. — С. 445-455.
12. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией с наличием и в отсутствие метаболического синдрома / Г. Х. Шарипова, М. А. Саидова, Т. В. Балахова [и др.] // Терапевтический архив. — 2009. — № 6. — С. 67-73.
13. Gates P. E. Human endothelial function and microvascular ageing / P. E. Gates, W. D. Strain, A. C. Shore // Exp. Physiol. — 2009. — Vol. 94, N 3. — P. 311-316.
14. Effects of ageing and hypertension on the microcirculation / M. A. James, J. Tullett, A. G. Hemsley, A. C. Shore // Hypertension. — 2006. — Vol. 47. — P. 968-974.
15. Insulin resistance and endothelial cell dysfunction: studied in mammalian models / M. T. Kearney, E. R. Duncan, M. Kahn, S. B. Wheatcroft // Exp. Physiol. — 2008. — Vol. 93, N 1. — P. 158-163.
16. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vitro: a specific vascular action of insulin / K. Kuboki, Z. Y. Jiang, N. Takahara [et al.] // Circulation. — 2000. — Vol. 101, N 6. — P. 676-681.
17. Lippincott W. Insulin, nitric oxide and sympathetic nervous system: at the crossroad of metabolic and cardiovascular regulation / W. Lippincott // Hypertension. — 1999. — Vol. 17. — P. 1517-1525.
18. Morgan J. P. The cellular basis of contraction and relaxation in cardiac and vascular smooth muscle / J. P. Morgan, C. L. Perreault, K. G. Morgan // Amer. Heart J. — 1991. — Vol. 121, N 3. — P. 961-968.
19. Novak S. A confirmatory factor analysis evaluation of the coronary heart disease risk factors of metabolic syndrome with emphasis on the insulin resistance factor / S. Novak, L. M. Stapleton, J. R. Litaker // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2003. — Vol. 5, N 6. — P. 388-396.
20. Sjolín L. An apparatus for mechanical experiments on isolated smooth muscle / L. Sjolín, P. Hellstrand, B. Clementz // Acta Physiol. Scand. — 1978. — N 102. — P. 32A-33A.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРВИТИНА В НОРМАЛИЗАЦИИ ГЛАЗНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ДИНАМИКИ ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ НА МОДЕЛИ ГЛАУКОМЫ

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В. П. Филатова АМН Украины», Одесса

Глаукома считается одной из важнейших причин слепоты по всему миру [7]. Лечение этой патологии в настоящее время осуществляется по трем основным направлениям: хирургическое, лазерное воздействие и медикаментозная терапия. Применение новых технологий и совершенствование техники оперативного и лазерного вмешательства, а также использование новых фармакологических средств позволили значительно улучшить качество лечения этой сложной глазной патологии. Однако проблема все еще далека от полного решения. И это во многом определяется недостаточной патогенетической направленностью применяемой терапии. Выявленное участие NO-зависимых процессов в патогенезе глаукомы [3] обуславливает целесообразность изучения влияния препаратов с механизмом действия, направленным на эти звенья патогенеза. Способность кверцетина вызывать вазодилатирующий эффект путем активации высвобождения клетками эндотелия оксида азота, вещества, оказывающего интенсивное расслабляющее действие на гладкомышечные клетки сосуда, а также клетки трабекулярной сети [8], должна оказаться полезной для нормализации нарушенного при глаукоме глазного кровотока и динамики внутриглазной жидкости. Ранее нами показано [4], что кверцетинсодержащий препарат корвитин существенно усиливал глазной кровоток у здоровых животных.

Целью настоящего исследования было изучить влияние корвитина на кровоснабжение и гидродинамику глаза у животных с моделью глаукомы.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования были проведены на 52 взрослых кролях (104 глаза). У 36 животных была воспроизведена модель глаукомы повторными внутривенными инъекциями адреналина, 16 здоровых животных служили контролем. Животные с моделью глаукомы были разделены на 3 группы: без лечения корвитин; внутривенное введение корвитина; местное введение корвитина. Исследование включало изучение влияния корвитина на внутриглазное давление (ВГД), динамику внутриглазной жидкости, глазной кровотока, артериальное давление. Измерения внутриглазного давления проводили аппланационным тонометром Маклакова, грузом весом 7,5 г. Гидродинамику глаза исследовали с помощью электрононографа Нестерова ТНС-100, гемодинамику — реографом Р4-02. Глазной кровоток оценивали по реографическому коэффициенту RQ, характеризующему кровенаполнение сосудов глаза. Среди гидродинамических показателей изучали следующие коэффициенты: отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) — С; продукцию ВГЖ — F; истинное (тонографическое) ВГД — P₀.

Готовили 2%-й раствор препарата корвитина *ex tempore*:

10 мг сухого лиофилизированного порошка растворяли в 0,5 мл физиологического раствора. Препарат применяли местно в виде фракционных инстилляций в конъюнктивальный мешок и системно путем внутривенных инъекций. Фракционные инстилляций в конъюнктивальный мешок проводили следующим образом: по одной капле в каждый глаз через каждые 5 мин в течение 30 мин. Внутривенные вливания 0,5 мл раствора проводили медленно в краевую вену уха.

Было проведено 2 серии экспериментов:

а) по изучению влияния однократного местного и системного введения корвитина;

б) по изучению влияния местного введения препарата в течение 15 дней при сроках наблюдения до двух недель.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием пакета стандартных компьютерных программ "Statistica".

Результаты исследования и их обсуждение

На животных с воспроизведенной моделью адреналиндуцированной глаукомы (АИГ) с отчетливыми признаками заболевания — повышенным ВГД, сниженным оттоком ВГЖ, сниженным глазным кровотоком — было изучено действие кверцетинсодержащего препарата корвитин. Учитывая данные, полученные у здоровых животных [4], о том, что эффективность препарата была максимальной при внутривен-



ных инъекциях и дробных инстилляциях в конъюнктивальный мешок 2%-го раствора, мы применили эту схему лечения у животных с АИГ.

Изучение эффектов однократного применения корвитина

Использование как местного, так и системного введения препарата корвитина животным с моделью глаукомы оказало заметное влияние на регионарный кровоток в глазу (табл. 1). При внутривенных однократных инъекциях 2%-го корвитина реографический коэффициент у животных с АИГ, сниженный по сравнению со здоровыми животными на 42,4 % ($P < 0,01$), повысился достоверно на 41 % в сравнении с нелечеными глаукомными животными.

При этом отмечено, что системное введение препарата животным с моделью глаукомы вызвало небольшое, но проявившееся в виде четкой тенденции, снижение артериального давления, тогда как у здоровых животных такого эффекта препарата не наблюдалось.

Однократные (фракционные) инстилляций 2%-го корвитина вызвали большее воздействие на кровенаполнение сосудов глаза, чем внутривенные инъекции. Реографический коэффициент увеличился на 62 % ($P < 0,01$) в сравнении с нелечеными животными и практически достиг нормальных значений. Достоверного влияния на системный кровоток, а именно на АД, при этом пути однократного введения корвитина мы не отметили.

Однократное как системное, так и местное введение корвитина не оказало статистически достоверного влияния на глазную гидродинамику (табл. 2). Мы отметили лишь тенденцию снижения P_0 при местном введении препарата в виде фракционных инстилляций в конъюнктивальную полость глаза. При этом пути введения также на-

метилось незначительное повышение оттока и продукции камерной влаги.

Изучение эффектов корвитина при 2-недельных ежедневных местных фракционных инстилляциях

Данные о влиянии корвитина, примененного в виде 2-недельных фракционных инстилляций, на гемодинамику глаз животных с моделью глаукомы представлены в табл. 3. Глазной кровоток в этой серии экспериментального лечения существенно улучшился. Реографический коэффициент увели-

чен в 2,1 раза. Этот эффект был достаточно стабилен и повторное исследование еще через 2 нед., в течение которых лечение корвитином уже не проводилось, показало, что RQ у этих животных был на уровне нормальных значений, на 87 % ($P < 0,05$) превышая этот показатель у нелеченных животных с АИГ.

Данные о влиянии 2-недельных инстилляций корвитина на гидродинамику представлены в табл. 4. Длительное введение корвитина улучшило гидродинамические показатели у животных с моделью глаукомы.

Таблица 1

Реографический коэффициент глаза и артериальное давление у животных с адреналининдуцированной глаукомой при однократном введении корвитина

Группа животных	Кол-во глаз	RQ, %	АД, мм рт. ст.
АИГ без лечения	24	1,90±0,05 $P_2 < 0,01$	51,0±1,4 $P_2 < 0,05$
АИГ + однократная в/в инъекция корвитина	24	2,60±0,14 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	45,0±2,6 $P_2 < 0,05$
АИГ + однократная фракционная инстиляция корвитина	24	3,00±0,21 $P_1 < 0,01$	53,0±1,9 $P_2 < 0,05$
Здоровые животные	32	3,30±0,18	60,0±1,5

Примечание. В табл. 1, 3, 4: P_1 — в сравнении с АИГ без лечения; P_2 — в сравнении со здоровыми.

Таблица 2

Показатели гидродинамики глаза и офтальмотонуса у животных с адреналининдуцированной глаукомой при однократном применении корвитина

Группа животных	Кол-во глаз	ВГД, мм рт. ст.	C, мм ³ / (мин·мм рт. ст.)	F, мм ³ /мин	P_0 , мм рт. ст.
АИГ без лечения	24	21,3±0,3 $P < 0,01$	0,12±0,01 $P < 0,05$	0,73±0,05 $P < 0,01$	16,0±0,8 $P < 0,01$
АИГ + однократная в/в инъекция корвитина	24	20,1±0,7 $P < 0,01$	0,12±0,04 $P < 0,05$	0,69±0,10 $P < 0,01$	15,7±0,5 $P < 0,01$
АИГ + однократная фракционная инстиляция корвитина	24	19,6±0,8 $P < 0,01$	0,14±0,03 $P < 0,05$	0,81±0,04 $P < 0,01$	14,3±0,3 $P < 0,01$
Здоровые животные	32	13,0±0,1	0,21±0,01	1,58±0,12	10,6±0,2

Примечание. P — в сравнении со здоровыми.



Так, отток камерной влаги С практически нормализовался, увеличившись на 58 % в сравнении с нелечеными животными ($P < 0,05$). Продукция камерной влаги F также повысилась на 52 % ($P < 0,05$). Отмечено снижение тонографического офтальмотонуса, P_o уменьшилось на 14 % ($P < 0,05$).

Проведенный мониторинг гидродинамических показателей глаза через 2 нед. после прекращения курса местных инстилляций корвитина (см. табл. 4) показал, что эффект действия препарата сохранился. Отток был на уровне нормальных значений, продукция — достоверно выше, чем у нелеченных животных (на 57 %), истинное ВГД — ниже на 18,2 %.

Таким образом, нами была выявлена высокая эффективность кверцетинсодержащего препарата корвитина на глаз-

ной кровоток и циркуляцию ВГЖ при экспериментальной глаукоме. Проведенная экспериментальная терапия в виде 2-недельных фракционных инстилляций препарата в глаз оказала антиишемическое влияние на ткани глаза животных. Реографические исследования показали, что кровенаполнение хориоцилиарных сосудов существенно и стабильно увеличилось. Можно полагать, что этот эффект обеспечивался таким свойством корвитина, как его способность усиливать выработку эндотелием сосудов вазодилататора оксида азота [5], а также блокировать вход ионов кальция в цитоплазму клеток сократительных элементов сосудов глаза, предотвращая их констрикцию [6].

Действие кверцетина на гидродинамику глаза осуществляется, вероятно, несколькими

механизмами. Один из них — NO-зависимый путь. Присутствие в структурах путей оттока ВГЖ (трабекулярной сети, шлеммовом канале, цилиарной мышце) фермента NO-синтазы показано гистохимическими исследованиями [8]. Изучалась роль оксида азота в регуляции гидродинамики глаза [9].

Мы полагаем, что наблюдаемые при глаукоме нарушения глазной гидродинамики возникают как следствие дисбаланса ключевых регуляторных мессенджеров [1; 2]. Этот дисбаланс трансмиссиверов релаксации и констрикции вызывал усиление напряженности сократительных элементов путей оттока, что приводило к снижению оттока ВГЖ и повышению ВГД. Применение в виде глазных инстилляций водорастворимой формы кверцетина — корвитина — вещества, повышающего выработку оксида азота эндотелиоцитами, вероятно, вызвало расслабление трабекулярной сети и улучшило отток ВГЖ.

Выводы

1. Кверцетинсодержащий препарат корвитин у животных с моделью глаукомы улучшил кровоснабжение тканей глаза на 41 % при однократных внутривенных вливаниях и на 62 % — при однократном местном введении в виде фракционных инстилляций, не оказав существенного влияния на динамику внутриглазной жидкости и офтальмотонус.

2. Фракционные инстилляциии препарата в конъюнктивальный мешок животным с глаукомой в течение 15 дней улучшили глазное кровоснабжение в 2,1 раза. Нормализованным регионарный кровоток оставался как минимум на протяжении двух недель.

3. Местное длительное введение корвитина по приведенной схеме оказало нормализующее влияние на глазную гидродинамику, увеличив отток

Таблица 3

Реографический коэффициент (RQ, ‰) в глазах у животных с адреналининдуцированной глаукомой после 2-недельных инстилляций корвитина

Группа животных	RQ после 2-недельного введения корвитина	RQ через 2 нед. после окончания введения корвитина
Здоровые животные, n=32	3,00±0,21	3,20±0,15
АИГ без лечения, n=24	1,90±0,05 $P_2 < 0,001$	1,87±0,10 $P_2 < 0,001$
АИГ, леченные корвитином, n=24	4,10±0,15 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	3,50±0,17 $P_1 < 0,01$

Таблица 4

Гидродинамические показатели глаз у животных с адреналининдуцированной глаукомой после 2-недельных инстилляций корвитина

Группа животных	Кол-во глаз	C, мм ³ / (мин·мм рт. ст.)	F, мм ³ /мин	P _o , мм рт. ст.
АИГ без лечения	24	0,12±0,01 $P_2 < 0,01$	0,73±0,05 $P_2 < 0,01$	16,0±0,5 $P_2 < 0,01$
АИГ в конце 2 нед. лечения корвитином	24	0,19±0,02 $P_1 < 0,01$	1,1±0,2 $P_1 < 0,01$	13,7±0,5 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
АИГ через 2 нед. после окончания введения корвитина	24	0,21±0,01 $P_1 < 0,01$	1,15±0,40 $P_1 < 0,01$	13,1±0,7 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
Здоровые животные	32	0,20±0,01	1,60±0,12	10,6±0,2



ВГЖ на 58 %, продукцію — на 52 %, достовірно снизив офтальмотонус на 14 %. Эти изменения также носили устойчивый характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Содержание* эндотелина и оксида азота в плазме крови при экспериментальной глаукоме / Л. Т. Кашинцева, И. Н. Михайцева, И. Н. Безкоровайная, О. П. Копп // *Офтальмологический журнал*. — 2003. — № 4. — С. 87-90.

2. *Кашинцева Л. Т.* Роль эндотелиальных факторов — эндотелина и оксида азота в инициации глаукомного процесса (экспериментальное исследование) / Л. Т. Кашинцева, И. Н. Михайцева, И. Н. Безкоровайная // *Современные аспекты клиники, диагностики и лечения глазных болез-*

ней : междунар. науч. конф. : материалы. — Одесса, 2008. — С. 113-114.

3. *Михайцева И. Н.* Патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции при первичной глаукоме / И. Н. Михайцева // *Достижения биологии та медицини*. — 2009. — № 2. — С. 17-20.

4. *Михайцева І. М.* Вплив біофлавоноїду кверцетин на очний кровообіг та загальний стан серцево-судинної системи здорових тварин / І. М. Михайцева // *Одеський медичний журнал*. — 2009. — № 6. — С. 25-27.

5. *Пархоменко А. Н.* Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // *Ук-*

раїнський медичний часопис. — 2005. — Т. 46, № 2. — С. 45-51.

6. *Dissociation of phospholamban regulation of cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase by quercetin* / E. McKenna, J. S. Smith, K. Coll [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271, N 40. — P. 517-525.

7. *Quigley H. A.* The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 / H. A. Quigley, A. T. Broman // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 90. — P. 262-267.

8. *Tatt E. R.* Nitric Oxide and Endothelin in the Pathogenesis of Glaucoma / E. R. Tatt, E. Lutjen-Dracoll ; eds. I. O. Haefliger, J. Flammer. — N. Y. : Zippincott-Raven Publishers, 1998. — P. 158-167.

9. *Wiederholt M.* Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide / M. Wiederholt, A. Sturm, A. Lepple-Wienhues // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1994. — Vol. 35, N 5. — P. 2515-2520.

УДК 61:340.6:616-001.85+616-001.5]:612.013-073

О. В. Павлюкович

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ЗМІНИ СТУПЕНЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦІЇ ЛАЗЕРНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ, РОЗСІЯНОГО ТКАНИНАМИ МІОКАРДА, ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРИЧИНИ ТА ДАВНОСТІ НАСТАННЯ СМЕРТІ З ВИКОРИСТАННЯМ НЕ-НЕ ЛАЗЕРА

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Дана стаття містить матеріали експериментальних досліджень часової динаміки зміни статистичної структури розподілів ступеня деполаризації розсіяного лазерного випромінювання зразками тканини міокарда після настання смерті у випадках смерті внаслідок ішемічної хвороби серця, механічної асфіксії («А») та крововтрати («К»).

Мета даної роботи полягає у вивченні динаміки зміни ступеня деполаризації лазерного випромінювання, розсіяного тканинами міокарда, для визначення причини та давності настання смерті з використанням сучасного лазерного устаткування.

При проведенні даного дослідження було використано зрізи міокарда від 28 осіб із

відомою причиною смерті та часом її настання, різної статі, які померли внаслідок ішемічної хвороби серця (10 випадків), механічної асфіксії — тип «А» (9 випадків) і крововтрати — тип «К» (9 випадків). У подальшому за допомогою заморожувального мікротому виготовляли з вилучених шматочків нативні зрізи.

Оптичну схему досліджень лазерних зображень зрізів тканини міокарда показано на рис. 1 [8].

Опромінювання об'єкта дослідження (6) проводилося колімованим пучком ($\varnothing=10^4$ мкм) 2) He-Ne лазера ($\lambda=0,6328$ мкм) 1). За допомогою поляризаційного освітлювача (чвертьхвильова пластина 3, 5, 8, поляризатор 4 і аналізатор 9) форму-

валися різні стани поляризації освітлюючого пучка. Поляризаційні зображення координатних розподілів α і β біологічних тканин формувались у площині світлочутливої площадки (800×600) CCD-камери (10) за допомогою мікрооб'єктива (7), роздільна здатність якого була достатньою для проведення вимірювань у діапазоні розмірів структурних елементів тканин людини 2–2000 мкм з подальшою передачею інформації на персональний комп'ютер (11).

Отримані лазерні поляризаційні зображення оброблялися та обчислювалися за допомогою стандартного пакета Windows XP, Word 93 і алгоритмами програмного продукту MATLAB [1].



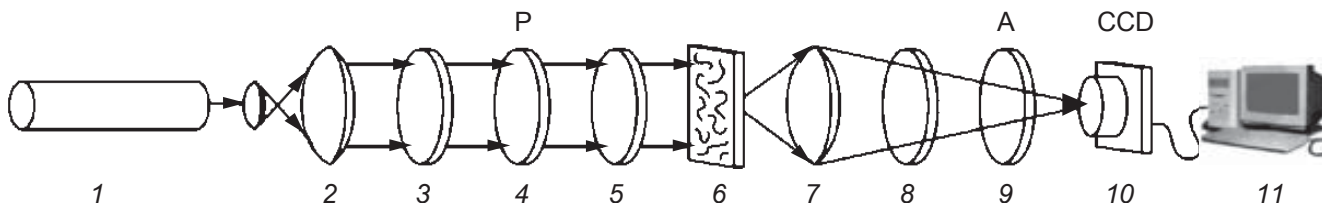


Рис. 1. Оптична схема поляриметра:

1 — He-Ne лазер; 2 — коліатор; 3, 5, 8 — чвертьхвильові пластинки; 4, 9 — поляризатор і аналізатор відповідно; 6 — об'єкт дослідження; 7 — мікрооб'єктив; 10 — CCD-камера; 11 — персональний комп'ютер

На рис. 2 як приклад наведена серія лазерних зображень зрізів тканини міокарда «А»- і «К»-типів.

Одержані результати показали, що порівняльний візуальний аналіз поляризаційних зображень зрізів тканин міокарда, одержаних у співвісних поляризаторі й аналізаторі, не може бути використаний для диференціації причини настання смерті — структура розподілів інтенсивності відповідних зображень достатньо близька.

Поляризаційно візуалізовані зображення тканини міокарда у перехрещених (б, г) поляризаторі й аналізаторі вказують на наявність оптично анізотропної складової, що виявляється у наявності ділянок «просвітлення» за рахунок формування еліптично поляризованих або деполіризованих хвиль у ділянках кровонасичення.

Тканина міокарда «А»-типу характеризується дещо більшим рівнем інтенсивності лазерного випромінювання. Дана обставина якісно свідчить про високе кровонасичення біологічної тканини, проте кількісно оцінити дане явище використовуваними при даному дослідженні методиками не можливо.

У процесі проходження лазерного пучка крізь шар тканини міокарда (рис. 3) відбувається його багаторазове розсіяння.

Як наслідок спостерігається перетворення станів поляризації [7], тому в кожній точці відповідного лазерного зображення накладається багато різнополяризованих хвиль. Наслідком такого накладання є деполіризація, або усереднен-

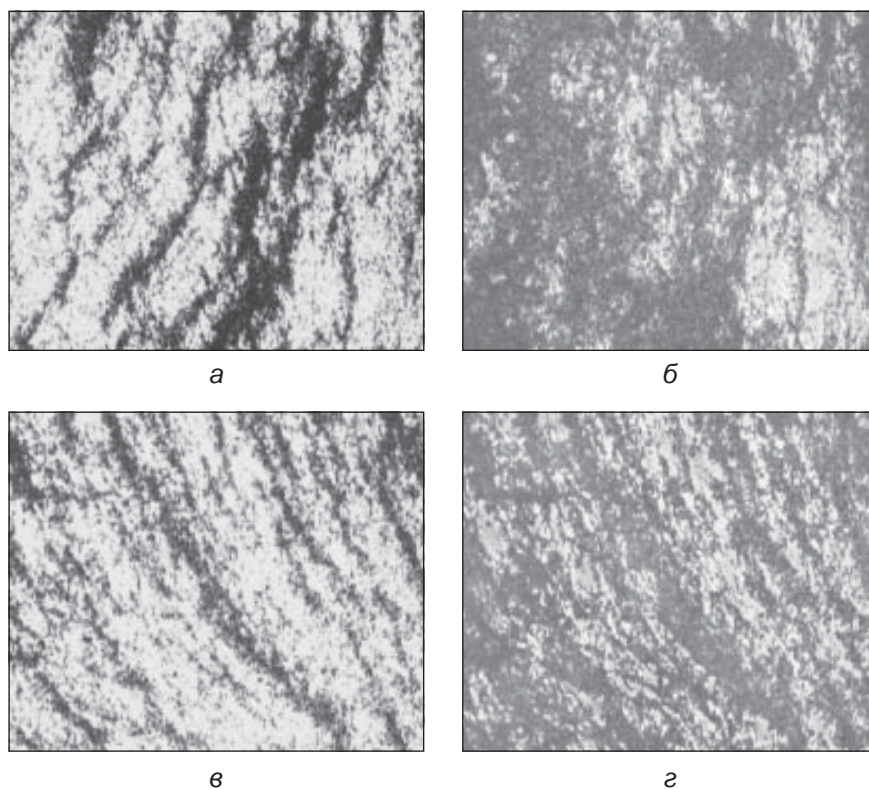


Рис. 2. Поляризаційні зображення у співвісних (а, в) і перехрещених (б, г) поляризаторі й аналізаторі тканини міокарда «А»-типу (а, б) і «К»-типу (в, г)

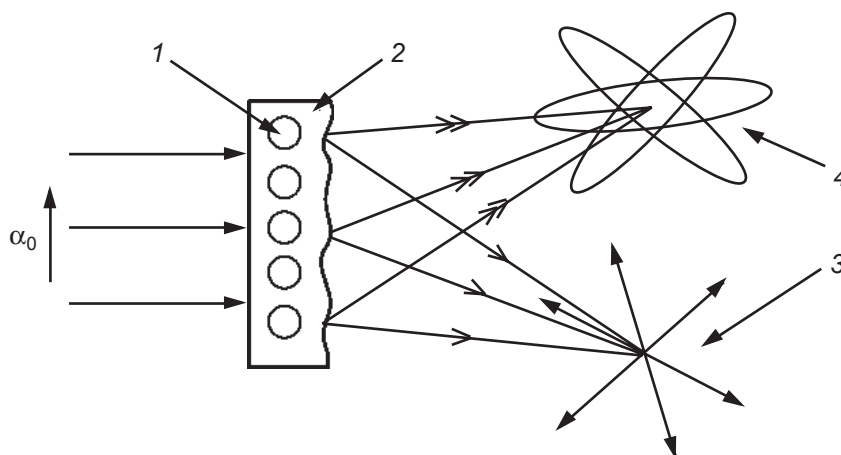


Рис. 3. Аналіз формування деполіризації лазерного випромінювання: α_0 — азимут поляризації лазерної хвилі; 1 — анізотропні міозинові волокна; 2 — ізотропна речовина; 3 — розсіювання оптичного пучка; 4 — еліптичність оптичного пучка



ня станів поляризації локальних пучків.

Методика вимірювання ступеня деполяризації лазерного випромінювання

Нами використано класичний метод вимірювання такого параметра [9]:

1. За допомогою обертання осі пропускання аналізатора Θ в межах $0-180^\circ$ визначаються масиви мінімальних і максимальних рівнів інтенсивності

$$I_{\min} \left(\begin{matrix} r_1, \dots, r_m \\ \dots \\ r_n, \dots, r_m \end{matrix} \right); I_{\max} \left(\begin{matrix} r_1, \dots, r_m \\ \dots \\ r_n, \dots, r_m \end{matrix} \right);$$

зображення зрізу тканини міокарда для кожного окремого пікселя (mn) CCD-камери і відповідні їм кути повороту

$$\Theta \left(\begin{matrix} r_1, \dots, r_m \\ \dots \\ r_n, \dots, r_m \end{matrix} \right) / \left(\begin{matrix} r_1, \dots, r_m \\ \dots \\ r_n, \dots, r_m \end{matrix} \right) \equiv \min).$$

2. Розраховуються значення ступеня деполяризації лазерного випромінювання в точці r_i зображення зрізу тканини міокарда за таким співвідношенням:

$$\Delta = \frac{2I_{\min}}{I_{\max} + I_{\min}}. \quad (1)$$

На серії рис. 4, 5 наведені залежності $\Delta(x, y)$ і гистограми їх значень для тканини міокарда «А»- і «К»-типів.

Порівняльний аналіз одержаних експериментальних даних виявив:

— незалежно від причини настання смерті розподіли значень ступеня деполяризації лазерного випромінювання являють собою координатно неоднорідні структури, дана обставина може бути пов'язана з особливостями координатного розподілу кровонасичення тканини міокарда;

— ділянкам із більшим кровонасиченням відповідають ділянки з вищим рівнем деполяризації, що формується за рахунок багаторазового світлорозсіяння лазерного випромінювання;

— загальний рівень значень $\Delta(x, y)$ для тканини міокарда «А»-типу (див. рис. 4) вищий за

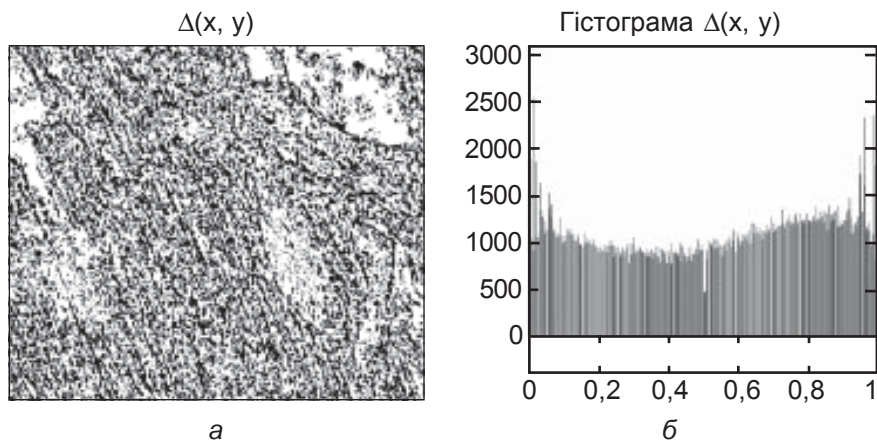


Рис. 4. Координатний розподіл ступеня деполяризації (а) лазерного випромінювання тканиною міокарда «А»-типу і гистограма його значень (б)

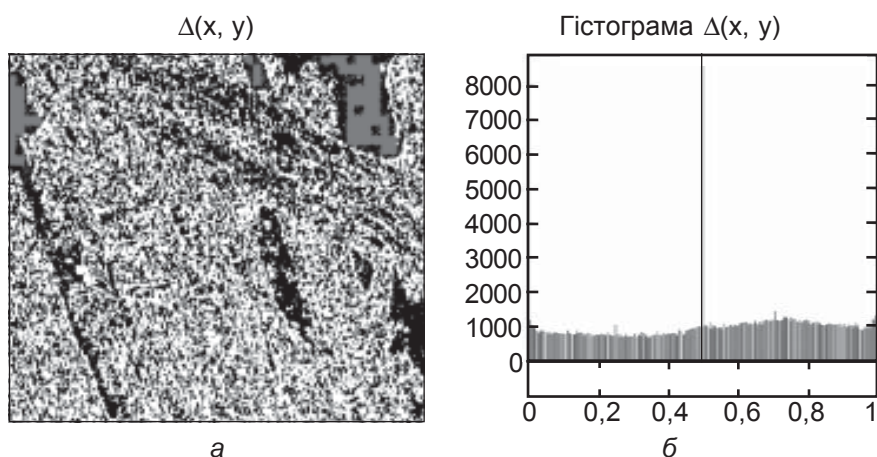


Рис. 5. Координатний розподіл ступеня деполяризації (а) лазерного випромінювання тканиною міокарда «К»-типу і гистограма його значень (б)

аналогічний координатний розподіл ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною міокарда «К»-типу (див. рис. 5);

— гистограми значень ступеня деполяризації $\Delta(x, y)$ лазерного випромінювання тканинами міокарда обох типів являють собою практично рівномірні розподіли, це вказує на широкі зміни концентрації формених кров'яних тілець, а відповідно й кратності світлорозсіяння, що формує значення параметра деполяризації, в досліджуваних зрізах;

— екстремуми гистограми ступеня деполяризації $\Delta(x, y)$ лазерного випромінювання тканинами міокарда «А»-типу в 2–3 рази вищі за аналогічні значення гистограми, вимірної для поля лазерного випромі-

нювання, розсіяного тканиною міокарда «К»-типу.

Наведене вище вказує на перспективність застосування статистичного аналізу значень ступеня деполяризації $\Delta(x, y)$ лазерного випромінювання біологічними тканинами внутрішніх органів людини не тільки для диференціації причин настання смерті, але й для встановлення часу її настання.

Аналітичним інструментом для оцінювання розподілів випадкових значень Δ , які характеризують поле розсіяного випромінювання зрізами тканини міокарда, використовувалися статистичні моменти першого M , другого σ , третього A і четвертого E порядків, які обчислювалися за стандартними алгоритмами програмного продукту MATLAB [8].



$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |\Delta_i| = \frac{1}{N} (|\Delta_1| + |\Delta_2| + \dots + |\Delta_N|);$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta_i^2} = \sqrt{\frac{1}{N} (\Delta_1^2 + \Delta_2^2 + \dots + \Delta_N^2)};$$

$$A = \frac{1}{\sigma^3} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta_i^3 = \frac{1}{\sigma^3} \frac{1}{N} (\Delta_1^3 + \Delta_2^3 + \dots + \Delta_N^3);$$

$$E = \frac{1}{\sigma^2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta_i^4 = \frac{1}{\sigma^2} \frac{1}{N} (\Delta_1^4 + \Delta_2^4 + \dots + \Delta_N^4),$$

де $N = 800 \times 600$ — повна кількість пікселів CCD-камери, яка реєструє поляризаційно-неоднорідне об'єктне поле.

На рис. 6 і в табл. 1 наведено сукупність експериментальних даних про часову і статистичну динаміку зміни двовимірного розподілу ступеня деполаризації лазерного випромінювання тканиною міокарда у випадках смерті внаслідок ішемічної хвороби серця.

Аналіз часових залежностей структури координатних розподілів ступеня деполаризації ла-

зерного випромінювання тканиною міокарда і сукупності статистичних моментів 1–4-го порядків, які їх характеризують, показав таке.

Координатні розподіли ступеня деполаризації $\Delta(x, y)$

Зі збільшенням часу (T) після настання смерті спостерігається монотонне зростання значень ступеня деполаризації по всій площині досліджуваного зрізу тканини міокарда (див. рис. 6, а, б, в, г, д).

Починаючи з певного значення часу спостереження T наявна «стабілізація» координатних розподілів $\Delta(x, y)$ (див. рис. 6, д і е).

Зазначені особливості зміни координатних розподілів ступеня деполаризації можна пов'язати з часовими змінами структури крові та закладанням міокарда. Такі процеси трупних змін виявляються у зростанні оптичної анізотропії та кратності світлорозсіяння [7], що призводять до збільшення загального рівня деполаризації лазерного випромінювання.

Часові залежності статистичних моментів 1–4-го порядків розподілу ступеня деполаризації лазерного випромінювання тканиною міокарда

Вся сукупність статистичних моментів 1–4-го порядків зазнає монотонних часових змін власних величин, досягаючи через певні проміжки часу стабільного рівня.

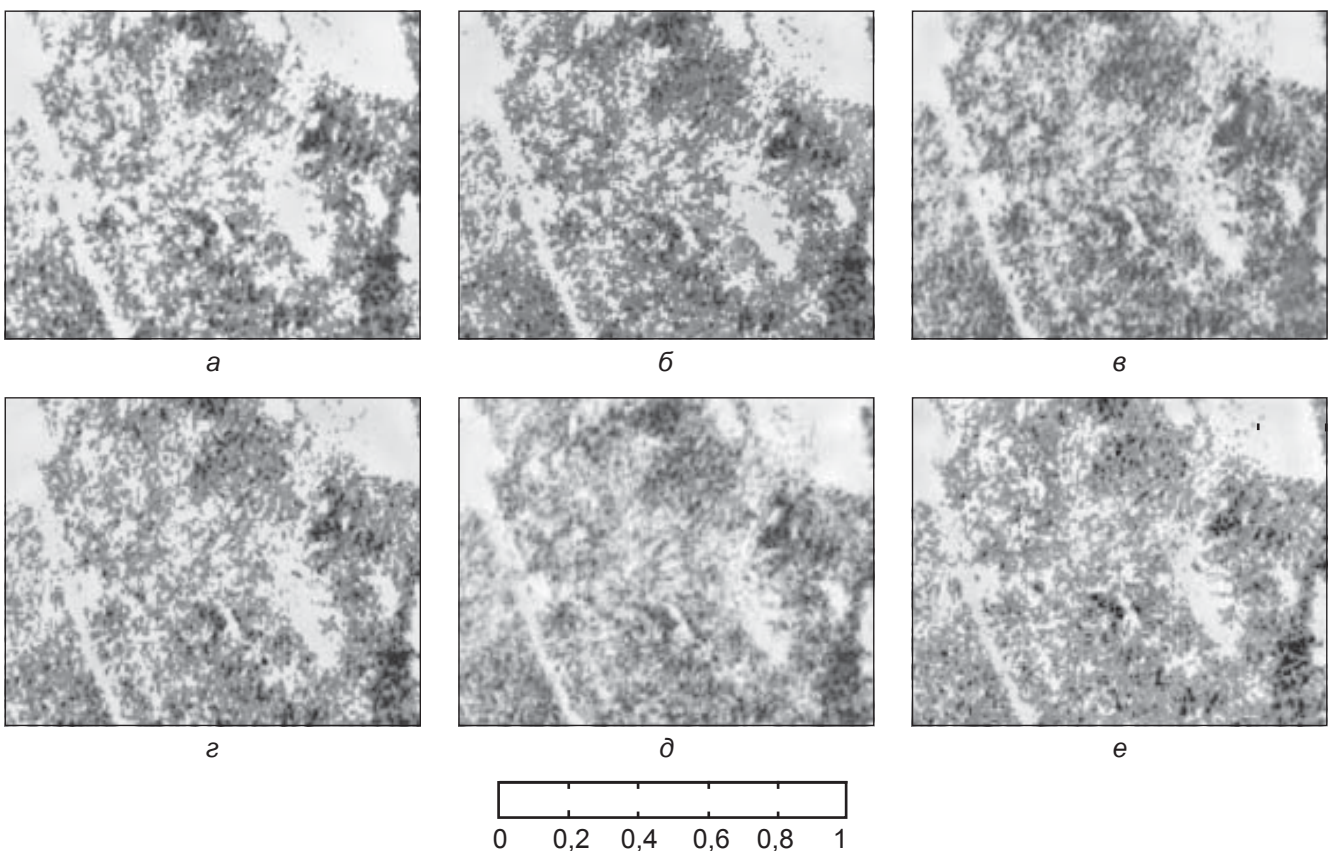


Рис. 6. Часова динаміка зміни двовимірного розподілу ступеня деполаризації лазерного випромінювання тканиною міокарда у випадках смерті внаслідок ішемічної хвороби серця: а — 1 год; б — 12 год; в — 24 год; г — 36 год; д — 48 год; е — 60 год

**Часові залежності статистичних моментів 1–4-го порядків розподілу
ступеня деполяризації лазерного випромінювання
тканиною міокарда у випадках смерті внаслідок ішемічної хвороби серця**

Статистичні моменти	Давність настання смерті, T							
	1	12	24	36	48	60	72	84
M	0,240±0,021	0,270±0,028	0,320±0,026	0,380±0,033	0,390±0,041	0,370±0,039	0,360±0,042	0,380±0,037
σ	0,290±0,032	0,210±0,024	0,180±0,019	0,120±0,014	0,110±0,013	0,120±0,015	0,120±0,011	0,130±0,014
A	12,31±1,45	9,16±0,97	7,88±0,86	6,25±0,78	4,63±0,57	2,71±0,38	2,64±0,31	1,83±0,23
E	9,21±1,03	9,86±1,12	10,97±1,07	11,34±1,26	12,58±1,31	14,39±1,57	15,82±1,64	17,63±1,59

Таблиця 2

**Часові залежності статистичних моментів
1–4-го порядків розподілу ступеня деполяризації
лазерного випромінювання тканиною міокарда «К»-типу**

Статистичні моменти	Давність настання смерті, T							
	1	12	24	48	52	64	80	96
M	0,290±0,024	0,320±0,029	0,360±0,032	0,450±0,041	0,440±0,043	0,460±0,049	0,460±0,045	0,450±0,047
σ	0,350±0,032	0,260±0,024	0,190±0,019	0,150±0,014	0,140±0,012	0,160±0,014	0,150±0,013	0,140±0,016
A	15,35±1,45	12,31±0,97	9,16±0,86	7,98±0,78	5,23±0,57	4,61±0,38	3,16±0,31	2,07±0,23
E	8,72±0,73	10,13±1,02	12,19±1,17	14,74±1,36	16,35±1,41	19,37±1,73	25,58±2,61	32,23±2,89

Діапазони визначення часу настання смерті тканини міокарда лежать у межах від 1 до 36 год (середнє і дисперсія) та 1–84 год (асиметрія й ексцес).

При проведенні даного експериментального дослідження було проведено 280 вимірювань та обчислень за всіма дослідженими зразками. Як приклад отриманих експериментальних даних про часову і статистичну динаміку зміни двовимірних розподілів ступеня деполяризації та їх статистичних моментів 1–4-го порядків наводимо дані, отримані для групи досліджуваних тканин «К»-типу, їх ілюструє табл. 2.

Аналіз часових залежностей структури координатних розподілів ступеня деполяризації лазерного випромінювання тканиною міокарда «К»-типу для $\lambda=0,63 \mu\text{m}$ і набору статистичних моментів, які їх характеризують, показав, що діапазони визначення часу настання смерті для тканини міокарда «К»-типу знаходяться в межах: середнє — від 1 до 48 год; дисперсія — від 1 до 48 год; асиметрія — від 1 до 80 год; ексцес — від 1 до 96 год.

Висновки

Результати проведеного дослідження свідчать, що динаміка зміни ступеня деполяризації лазерного випромінювання, розсіяного тканинами міокарда «А» та «К»-типів, дозволяє ефективно диференціювати причину та давність настання смерті.

Виходячи з вищевказаного, вважаємо перспективним продовження дослідження біологічних тканин і середовищ померлих осіб для розробки й отримання об'єктивних диференційних критеріїв встановлення давності та причини настання смерті при механічній асфіксії чи крововтраті методами лазерної поляриметрії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ushenko A. G. Laser Polarimetry of Biological Tissue. Principles and Applications / A. G. Ushenko, V. P. Pishak // Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science ; ed. V. Tuchin. — Kluwer Academic Publishers, 2004. — P. 67.
2. De Boer J. F. Two dimensional birefringence imaging in biological tissue using phase and polarization sensitive optical coherence tomography / J. F. de Boer, T. E. Milner, J. S. Nelson // Trends in Optics and Photonics (TOPS) : Advances in Optical Imaging and Photon Migration. — OSA, Washington, DC, 1998.

vances in Optical Imaging and Photon Migration. — OSA, Washington, DC, 1998.

3. De Boer J. F. Determination of the depth-resolved Stokes parameters of light backscattered from turbid media by use of polarization-sensitive optical coherence tomography / J. F. de Boer, T. E. Milner, J. S. Nelson // Opt. Lett. — 1999. — Vol. 24. — P. 300-302.

4. Polarization-sensitive optical coherence tomography / J. F. de Boer, T. E. Milner, M. G. Ducros [et al.] // Handbook of Optical Coherence Tomography ; ed. by B. E. Bouma, G. J. Tearney. — N. Y. : Marcel Dekker Inc., 2002. — P. 237-274.

5. Morgan S. P. Effects of polarization state and scatterer concentration on optical imaging through scattering media / S. P. Morgan, M. P. Khong, M. G. Somekh // Appl. Opt. — 1997. — Vol. 36. — P. 1560-1565.

6. Demos S. G. Optical polarization imaging / S. G. Demos, R. R. Alfano // Appl. Opt. — 1997. — Vol. 36. — P. 150-155.

7. Jacques S. L. Imaging superficial tissues with polarized light / S. L. Jacques, J. R. Roman, K. Lee // Lasers in Surg. & Med. — 2000. — Vol. 26. — P. 119-129.

8. Polarization-correlation mapping of biological tissue coherent images / O. V. Angelsky, A. G. Ushenko, Yu. A. Ushenko [et al.] // J. Biomed. Opt. — 2005. — Vol. 10, N 6. — P. 064025.

9. Ушенко О. Г. Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / О. Г. Ушенко, В. П. Пішак, О. В. Ангельський. — Чернівці : Мед академія, 2000. — 305 с.



І. В. Погоріла

ВПЛИВ ПОХІДНОГО ПЕПТИДАМІДОБЕНЗОФЕНОНУ НА ХРОНІЧНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ КОРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

У сучасному світі досить поширені захворювання центральної нервової системи, зокрема епілепсія. З кожним роком спостерігається підвищення темпів зростання даної патології та інвалідизація населення. Незважаючи на велику кількість антиконвульсантів, сьогодні проблема протисудомної терапії не вирішена. У 20–30 % пацієнтів епілептичні напади не піддаються терапії існуючими протиепілептичними препаратами. Це пов'язано зі складнощами патогенезу та резистентністю до препаратів цієї групи, тому є актуальною розробка високоактивних і безпечних антиконвульсантів [1].

Дослідження протисудомної дії нових біологічно активних речовин (БАР) передбачає використання моделей епілептичного синдрому, які достатньою мірою відображають особливості перебігу клінічних форм захворювань. Однією з таких моделей є кіндлінг, який відтворюється повторним застосуванням підпорогових доз епілептогенів [2; 3]. Відмінністю цього синдрому є можливість відтворення постійного підвищення збудливості утворень головного мозку, яка зберігається впродовж невизначеного часу з моменту виникнення, тобто протягом усього життя тварини [3]. За умов кіндлінгу встановлено протиепілептичну ефективність бензодіазепінів та інших протиепілептичних препаратів [4; 5]. Визначена роль

окремих утворень мозку в механізмах реалізації бензодіазепінових препаратів, зокрема діазепаму [2; 3].

Одним із нових перспективних антиконвульсантів, синтезованих у Одеському національному університеті ім. І. І. Мечникова на основі пептидамідобензофенону (ПАБФ), є 2-N-карбобензил-гліциламідо-5-бромбензофенон [6]. Залишаються невизначеними ефекти даної БАР щодо проявів хронічного епілептичного синдрому, тому **метою** даного дослідження було вивчення впливу нової БАР на прояви кіндлінгу, який відтворено повторним застосуванням підпорогової дози коразолу у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані на щурах масою 180–270 г лінії Вістар, розведених та утримуваних у виварії Одеського державного медичного університету МОЗ України. Досліди проводилися відповідно до вимог GLP, біоетики та методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [7].

Кіндлінг у щурів відтворювали за допомогою щоденних внутрішньочеревинних (в/ч) введень коразолу ("Sigma-Aldrich", Німеччина) підпороговою дозою 25,0 мг/кг. За тваринами спостерігали протягом 30 хв після кожного застосування коразолу. Усього проводили

21 введення епілептогену. Оцінку тяжкості судом проводили за шестибальною шкалою [3]: 0 балів — відсутність судом; 1 бал — судомні здригання окремих груп м'язів; 2 бали — клонічні судоми м'язів тулуба та кінцівок; 3 бали — повторні клонічні судоми передніх кінцівок з підйомом щурів на задні кінцівки («поза кенгуру»); 4 бали — генералізований клоніко-тонічний напад з падінням тварини на бік, постнападовою депресією; 5 балів — повторні генералізовані клоніко-тонічні напади та/або летальний кінець.

Похідне ПАБФ застосовували дозами 0,1 і 0,5 мг/кг за 30 хв до введення тестуючої дози коразолу. Щурам групи контролю за тих же умов, перед кожним уведенням епілептогену, застосовували введення розчинника похідного ПАБФ — розчин «Твін-80» відповідним об'ємом.

Статистичну обробку результатів дослідження (латентний період перших і максимальних судом) проводили із використанням методу one-way ANOVA і критерію Newman-Keuls. Тяжкість судом оцінювали за допомогою критерію Kruskal-Wallis.

Результати дослідження та їх обговорення

У групі контролю повторні застосування коразолу супроводжувалися виникненням перших судомних здригань м'язів голови, які спостерігалися вже



після 3-ї ін'єкції епілептогену (рис. 1). Протягом наступних 4-го та 5-го введення епілептогену спостерігалось підвищення інтенсивності здригань, виникнення клонічних судом м'язів тулуба та кінцівок, і після 7-го застосування коразолу виникав генералізований клоніко-тонічний напад з падінням щура на бік і виникненням післянападової депресії. Після 9–12-ї ін'єкції епілептогену судоми спостерігались у 70 % експериментальних тварин, причому у 3 із них були генералізовані судомні прояви. Наступні 3–4 ін'єкції коразолу спричинювали судомні прояви в усіх експериментальних тварин, із яких у 60 % спостерігались генералізовані клоніко-тонічні напади. Після 20-го застосування коразолу в усіх експериментальних тварин були генералізовані клоніко-тонічні судомні напади.

Застосування коразолу за умов попереднього введення досліджуваної БАР дозою 0,1 мг/кг супроводжувалося виникненням перших судомних здригань після 5-го застосування епілептогену, а після 6-го введення коразолу у 2 із 11 щурів реєструвалися судомні здригання (див. рис. 1). Наступні введення епілептогену супроводжувалися посиленням ви-

раженості судомних здригань, які після 10-го введення епілептогену спостерігались у 3 щурів, а у 1 з них виникав генералізований клоніко-тонічний судомний напад. Причому середня тяжкість судом після 9-го введення коразолу була меншою від такої в групі контролю в 5,0 разів ($P < 0,05$). Вірогідні відмінності між групами зберігалися до кінця спостереження, причому після 15-го застосування коразолу в групі з застосуванням даної БАР судоми виникали у 63,6 % щурів (у контролі — 90,0 %), а генералізовані клоніко-тонічні напади — у 27,3 % порівняно з 50,0 % у контролі. Останнє (21-ше) застосування коразолу спричинювало судоми в усіх тварин із застосуванням нової БАР, хоча генералізовані напади спостерігались у 60 % тварин, а середня тяжкість судомних проявів була меншою від такої в групі контролю на 27,5 % ($P < 0,05$).

У групі щурів із застосуванням досліджуваної БАР дозою 0,5 мг/кг перші судомні прояви спостерігались після 6-го застосування коразолу і впродовж наступних 6 ін'єкцій виявлялись у формі здригань м'язів голови та клонічних судом м'язів тулуба, що спостерігались відповідно у 3 і 1 щура з 12 піс-

ля 12-го застосування епілептогену (див. рис. 1). У цей період середня тяжкість судом була на 60,7 % меншою, ніж у групі щурів із застосуванням даної БАР дозою 0,1 мг/кг ($P > 0,05$). Перші генералізовані судоми спостерігались після 13-го застосування епілептогену, після 15-го його введення генералізовані напади реєструвалися у 16,7 % — у цей період тяжкість судом була меншою від такої в контролі в 2,33 разу ($P < 0,05$) та на 33,5 % меншою, ніж у групі щурів із застосуванням даної БАР меншою дозою ($P > 0,05$). Подальші введення епілептогену супроводжувалися збільшенням кількості щурів із судомами та генералізованими нападами, які після останнього (21-го) застосування коразолу реєструвалися відповідно у 75,0 і 30,0 % експериментальних тварин.

Застосування коразолу (30,0 мг/кг) після тижневої перерви з моменту останнього введення фармакологічних речовин (коразолу та досліджуваної БАР) засвідчило виникнення генералізованих судомних нападів у 8 із 10 щурів групи контролю, причому у 2 із них напади носили повторний характер. При цьому латентний період перших і максимальних (генералізованих) судом становив відповідно $(1,23 \pm 0,60)$ та $(11,2 \pm 1,3)$ хв. У групі з застосуванням нової БАР дозою 0,1 мг/кг генералізовані судомні напади спостерігались у 8 з 11 щурів, у одному випадку вони були повторними, а в групі з застосуванням дозою 0,5 мг/кг генералізовані напади реєструвалися у 10 з 12 щурів, причому у 4 тварин вони мали повторний характер. Досліджувані показники тяжкості та латентності виникнення судом у групах не відрізнялися від контролю ($P > 0,05$) (рис. 2).

За умов моделювання розвиненого кіндлінгу (24 год з моменту останнього застосування коразолу) — введення нової БАР дозою 0,1 мг/кг — спо-

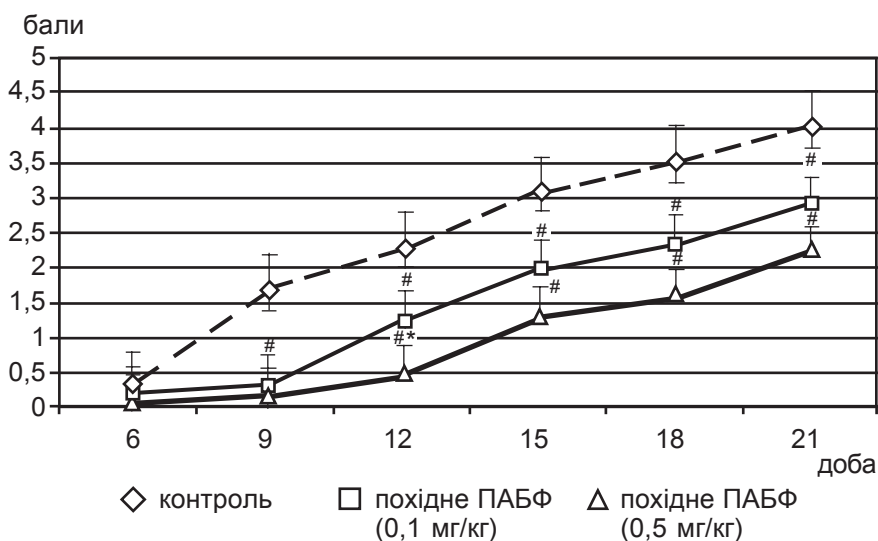


Рис. 1. Динаміка формування кіндлінгових проявів у щурів за умов застосування похідного ПАБФ; на рис. 1, 3: # — вірогідно щодо групи контролю ($P < 0,05$); * — вірогідно щодо групи щурів із застосуванням похідного ПАБФ ($P < 0,05$)

стерігалось вірогідне збільшення латентного періоду генералізованих судомних нападів на 48,0 % (рис. 3, а). За цих умов у 5 з 10 експериментальних тварин спостерігалось виникнення генералізованих судомних нападів і тяжкість судом у групі не відрізнялася від такої в контролі ($P>0,05$). На фоні застосування досліджуваної БАР дозою 0,5 мг/кг латентний період перших судом був у 2,4 разу, а латентний період генералізованих нападів — в 1,8 разу більшим, ніж у групі конт-

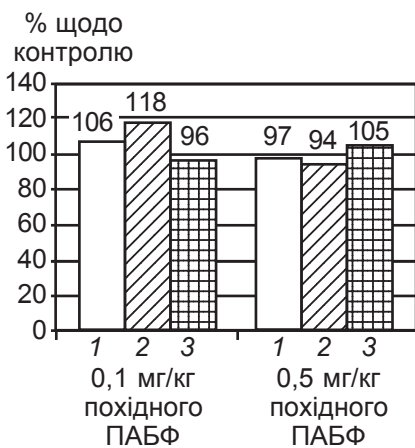
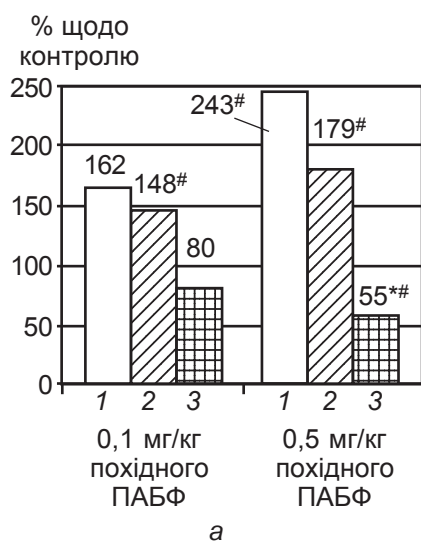


Рис. 2. Тестування судом у щурів після тижневої перерви у застосуванні похідного ПАБФ. На рис. 2, 3: 1 — латентний період судом; 2 — латентний період генералізованих нападів; 3 — тяжкість судом



ролю ($P<0,05$). Генералізовані судомні напади спостерігалися у 2 із 10 щурів, а середня тяжкість судом була на 45,0 % нижчою від відповідного показника в групі контролю ($P<0,05$). У віддаленому періоді коразолового кіндлінгу застосування коразолу на фоні введення нашої БАР дозою 0,1 мг/кг показало невірогідні тенденції до збільшення латентності перших і генералізованих судом із незначною редукцією (на 7,1 %) їх тяжкості ($P>0,05$) (див. рис. 3, б). Застосування цієї БАР більшою дозою (0,5 мг/кг) супроводжувалося посиленням тенденції до збільшення латентності, а також вірогідною редукцією (на 19,0 %) тяжкості судомних проявів.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що досліджувана БАР уповільнює формування кіндлінгового синдрому, який спричинюється шляхом моделювання коразолового кіндлінгу у щурів. Причому його ефекти носять дозозалежний характер, і дозою 0,5 мг/кг запобігають формуванню кіндлінгових генералізованих проявів у 75,0 % експериментальних тварин.

Перерва у введенні препаратів засвідчила, що судомна готовність у кіндлінгових щурів

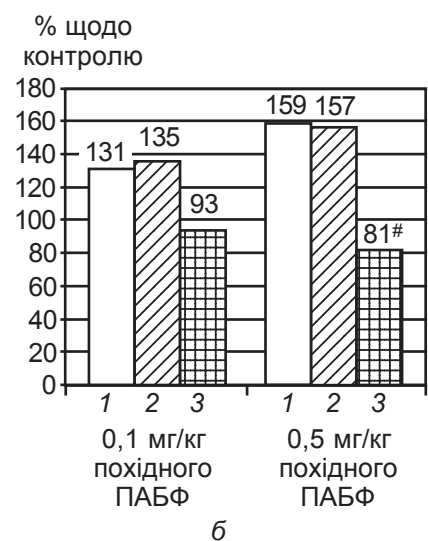


Рис. 3. Вплив похідного ПАБФ на сформовані кіндлінгові судоми у щурів у ранньому (а) та віддаленому (б) періодах коразолпровокованого кіндлінгу

на фоні застосування похідного ПАБФ підвищується, незважаючи на відсутність поведінкових судомних реакцій. Цей факт вказує на можливу роль епілептиформних змін біоелектричної активності мозку як основний феномен підтримки власне механізмів кіндлінгу в умовах використання досліджуваної БАР.

На моделі віддаленого в часі кіндлінгу — через 3 тиж. з моменту останнього застосування епілептогену — протиепілептична дія похідного ПАБФ виявляється тільки за умови його застосування найвищою дозою (0,5 мг/кг). Зниження протиепілептичного впливу може пояснюватися наявністю фармакологічної резистентності епілептиформних проявів за вказаних умов тестування судомної активності, яка добре відома у відношенні до антиепілептичних препаратів, а також бензодіазепінів, і спостерігається на моделі віддаленого в часі кіндлінгового синдрому — як фармакологічного, так і електроподразнювального [2; 3].

Таким чином, похідне ПАБФ, демонструючи протиепілептичну ефективність на моделі коразолпровокованого кіндлінгового синдрому, не запобігає виникненню підвищеної судомної готовності в процесі повторних введення коразолу, а фармакологічна резистентність, притаманна віддаленим у часі епілептиформним проявам кіндлінгу, також поширюється на дію похідного ПАБФ.

Висновки

1. Застосування похідного ПАБФ (0,1 і 0,5 мг/кг) спричинює дозозалежну затримку формування генералізованих кіндлінгових судом, але не запобігає розвитку підвищеної судомної готовності у щурів.

2. Досліджувана БАР дозою 0,1 і 0,5 мг/кг спричинює дозозалежне збільшення латентного періоду перших судом, а також генералізованих судомних нападів у щурів із розвину-



тим коразоловим кіндлінгом. На моделі віддаленого в часі коразолового кіндлінгу (3 тиж. перерви введення епілептогену з моменту відтворення кіндлінгу) протисудомна дія, а саме зменшення тяжкості судом, спостерігалася при застосуванні похідного ПАБФ дозою 0,5 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабушкина А. В. Актуальные вопросы неврологии, психиатрии и наркологии (по материалам научного симпозиума и пленума Научно-практического общества неврологов, пси-

хиатров и наркологов Украины) / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. — 2009. — № 6. — С. 20-21.

2. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. — Одесса : ОКФ, 2010. — 352 с.

3. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. — Одесса : Астропринт, 1999. — 270 с.

4. Differences between the tolerance characteristics of two anticonvulsant benzodiazepines in the amygdaloid-kindled rat / K. Amano, S. Katsuragi,

J. Takamatsu [et al.] // Life Sci. — 2001. — Vol. 69, N 9. — P. 1049-1055.

5. Musto A. E. Different phases of afterdischarge during rapid kindling procedure in mice / A. E. Musto, M. S. Samii, J. F. Hayes // Epilepsy Res. — 2009. — Vol. 85, N 2-3. — P. 199-205.

6. Тотрова М. Ю. Структура и биокинетика производных пептидамидобензофенона и их активных метаболитов : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. хим. наук : спец. 02.00.10 / М. Ю. Тотрова. — Одесса, 1989. — 19 с.

7. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМНУ О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2001. — 528 с.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12

В. А. Рибак, В. М. Кузнєцова

ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДІЇ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТРОМБОФЛЕБІТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Проблема гарних ніг є не тільки косметичною, але й медичною. За даними медиків, близько 80 % жінок страждають на захворювання вен нижніх кінцівок, найчастіше — на варикозне розширення та тромбофлебіт. Чоловіки хворіють на них у п'ятеро рідше. За образним висловлюванням J. van der Stricht, варикозна хвороба стала «платою людства за можливість прямоходіння» [1].

Тромбофлебіт як ускладнення варикозної хвороби розвивається не відразу — через п'ять років у 10–15 % випадків, через 10 років — у 50 % [1–3]. Підступність варикозної хвороби полягає в тому, що дуже довго вона залишається лише косметичним дефектом і не завдає людині особливих незручностей. Поява відчуття тяжкості та втоми в ногах, невеликих розширених вен на гомілці (судинних «зірочок» і «сіточок») — це перший сигнал про неблагополуччя. Коли з'являються набряки, шкіра темніє і стає «лако-

вою», забої та порізи на ногах довго не заживають — це вже другий, тривожніший сигнал: організм вичерпав можливості справитися з хворобою самостійно, і терміново потрібна допомога фахівця. Небезпечна варикозна хвороба і своїми ускладненнями. Трофічні виразки виникають через поганий відтік крові, і зонайменша травма провокує їх розповзання по всій гомілці. У варикозно розширених венах часто утворюються тромби, які у разі їх відриву від стінки судини з потоком крові потрапляють у легеневу артерію. Виникає тромбоемболія. Це вже загроза не тільки здоров'ю — життю. От чому з варикозом необхідно боротися на будь-якій стадії, не чекаючи ускладнень [3; 4].

Для досягнення успіху в лікуванні потрібно впливати на основні механізми розвитку хвороби: укріплювати стінку судини, покращувати властивості реологій крові та стан внутрішньої стінки судин. Безумовно,

ефект лікування залежить від стадії хвороби, на якій воно розпочато. Лікувально-реабілітаційна програма поєднує фізіотерапевтичне лікування і медикаментозну корекцію [4].

М'які лікарські форми (мазі: гепаринова, гепароїд, венітан (мазь і гель), венал крем, венозний гель доктора Тайса; гелі: репарил, гінкор, аесцин, долобене, венорутон, троксерутин, троксевазин) займають важливе місце в лікуванні та профілактиці варикозної хвороби, тромбофлебіту, вони користуються великою популярністю у лікарів і пацієнтів [4; 5].

За даними літератури, найпопулярнішими засобами в лікуванні варикозної хвороби, гострого тромбофлебіту є місцеві лікарські засоби з гепарином [3; 4]. Так, на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету було створено нову комбіновану мазь «Трофепарин», до складу якої увійшли: гепарин — 0,07 г (10 000 ОД), метилура-



цил — 10,0 г (10 %) на гідрофільній поліетиленоксидній основі (ПЕО-400 та ПЕО-1500 у співвідношенні 8 : 2) [6].

Метою нашої роботи було гістологічне та гістохімічне дослідження профілактичної дії мазі «Трофепарин» при експериментальному тромбофлебіті.

Матеріали та методи дослідження

Тромбофлебіт спричинювали за модифікованою методикою Розенова [7]. Така модель дозволяє отримати порушення кровообігу внаслідок стазу і запалення венозної стінки, що характерно для більшості тромботичних станів у людини [8].

Тромбофлебіт відтворювали у 50 наркотизованих барбамілом щурів обох статей масою 200–220 г. Запальну реакцію, завдяки якій експериментальний венозний тромбоз переходить у тромбофлебіт, моделювали введенням у хвостову вену щурів 0,2 мл 0,5%-го розчину Люголя.

З метою дослідження профілактичної дії мазі «Трофепарин» вивчали динаміку гістоморфологічних і головних гістохімічних компонентів венозної стінки хвоста щурів без лікування і в умовах терапії різними дослідними зразками мазей відразу після моделювання тромбофлебіту. Препаратами порівняння були обрані гепаринова і метилурацилова мазі на вазелін-ланоліновій основі виробництва ЗАТ «ФФ «Дарниця»», Україна.

Усіх тварин розподілили на п'ять груп (по 10 тварин у кожній): перша група — інтактна; друга — контрольна (лікування тромбофлебіту не проводилося); третя — на шкіру хвоста в ділянці введення розчину Люголя наносили мазь з гепарином, четверта — мазь з метилурацилом, а п'ята — мазь «Трофепарин». На поверхню шкіри, що підлягала профілактиці внаслідок тромбофлебіту, наносили смужку мазі (з гепарином, з метилурацилом, «Трофепарином») довжиною 3 см (1 г) з туби діаметром 5 мм двічі на день. У різні терміни експе-

рименту (1-ша, 3-тя, 5-та, 8-ма, 12 і 15-та доба) тварин декапітували, виділяли уражені венозні судини (в проводку брали частину хвоста і робили тотальний препарат з декальцинацією хребців), фіксували в 10%-му нейтральному розчині формаліну, ущільнювали в спирті в наростаючій концентрації, заливали парафіном.

Для гістоморфологічного дослідження препарати забарвлювали гематоксилін-еозином і за Ван-Гізоном з еластиком. Гістохімічні дослідження проводили на виявлення фібріну — забарвлювали препарати за Малорі, а також на виявлення кислих і нейтральних мукополісахаридів — ставили ШІК-реакцію з додатковим забарвленням альціановим синім (далі ШІК + А).

Результати дослідження та їх обговорення

Стінки вен утворені трьома добре визначеними оболонками: внутрішньою — інтимою, середньою — м'язовою і зовнішньою — адвентицією (рис. 1).

Інтима являє собою суцільний шар ендотеліальних клітин, які лежать на базальній ШІК-позитивній мембрані та мають округлі або плоскі ядра і вузький підендотеліальний шар, який складається з тонковолокнистої пухкої сполучної тканини. При забарвленні за Ван-Гізоном з еластиком визначаються тонка еластична мембрана між інтимою та м'язовою оболонкою і короткі еластичні волокна в усіх оболонках. М'язова оболонка — це невелика кількість гладких міоцитів (2–3 шари) серед поодиноких колагенових і еластичних волокон. Адвентиційна оболонка об'ємна, являє собою тонкі пучки колагенових волокон, орієнтованих у різних напрямках, і велику кількість клітин, в основному фібробластичного ряду, і поодинокі лімфоцити, і плазмоцити. При забарвленні ШІК з альціановим синім відмічається фуксинофілія в усіх шарах стінки вени. У просвіті вен іноді визначається невелика кількість вільно розташованих еритроцитів.

Уже через добу після введення в вену розчину Люголя в стінці хвостової вени відмічаються патологічні зміни у вигляді ушкодження ендотелію та просочування білками плазми всіх оболонок. В оболонках зменшується кількість клітинних елементів, а в судині спостерігається повнокров'я і випадіння фібріну.

Через три доби стінка ушкоджених вен потовщується за рахунок набряку тканин усіх оболонок, особливо підендотеліального шару, в якому зникають усі клітини і волокна внаслідок фібриноїдного некрозу. У судині та в навколишніх тканинах з'являються нейтрофіли і макрофаги. Зруйнований ендотелій призводить до формування тромбу, можливо, вздовж периметра вени. В оболонках вен зменшується кількість ШІК-позитивних речовин (рис. 2).

Через сім діб у стінках вен серед клітин інфільтрату переважають нейтрофіли й ушко-

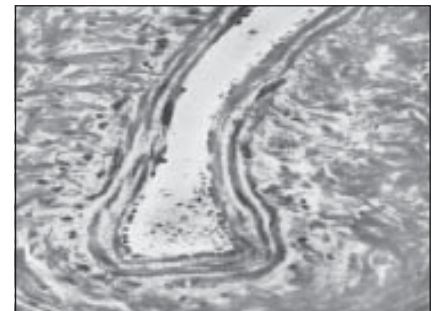


Рис. 1. Хвостова вена інтактних тварин. Забарвлення за Малорі. $\times 250$

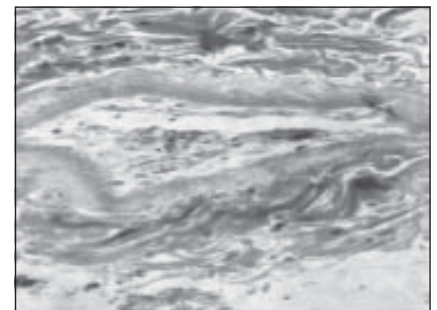


Рис. 2. Третя доба розвитку тромбофлебіту. Потовщення стінки вени за рахунок просочування білками плазми. Фрагментація пучків колагенових волокон. Наявність тромбу. Забарвлення за Малорі. $\times 250$



джені ядра інших клітин. У порожнині вени тромби зі зруйнованих еритроцитів, ядер запальних клітин і фібринових мас. Усе це свідчить про запальний аутоліз тромбу. У місці прикріплення тромбу спостерігається запальний інфільтрат і некроз стінки вени. Навколишні тканини інфільтровані нейтрофілами, зруйнованими еритроцитами і ядрами клітин. Колагенові волокна виглядають щільними гомогенними масами, вони втратили свою структуру і просочені білками плазми. У навколишніх тканинах спостерігається набряк і запальний інфільтрат.

У цей термін розвитку тромбофлебіту тридобове застосування мазі з гепарином призводить до розпушення тромбу, просочування інтими ексудатом, а в адвентиції колагенові волокна й основна речовина утворюють гомогенну масу. Відмічається зменшення кількості клітинних елементів у всіх оболонках, з'являються нейтрофіли та макрофаги.

В усіх випадках не відмічалось набряку стінки вен. Усі шари залишалися тонкими, за винятком застосування мазі з гепарином, при якому відмічалось потовщення підендотеліального шару за рахунок діapedезу еритроцитів. Еритроцитарна інфільтрація стінок і навколишніх тканин при застосуванні мазі з гепарином утримувалась до кінця експерименту. Утворення тромбів не відмічалось, але в усі терміни спостерігались повнокровність судин і явища аглютинації еритроцитів і примикання їх до ушкоджених стінок у пізні терміни експерименту (рис. 3).

У стінках вени до п'ятнадцятої доби утримувались явища дисплазії тканин, і з дванадцятої доби приєднувалась запальна інфільтрація — в основному лімфоцитами і нейтрофілами.

При застосуванні мазі з метилурацилом на третю добу спостерігалось утворення тромбів і різне зменшення ШІК-

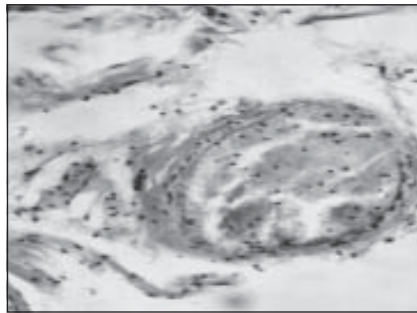


Рис. 3. П'ятнадцята доба розвитку тромбофлебіту і паралельного застосування мазі з гепарином. Аглютинація еритроцитів у порожнині вени, просочування їх у всі оболонки. Запальні клітини і порушення еластичного компонента. Забарвлення за Ван-Гізеном. $\times 160$

зитивних речовин в оболонках вен (рис. 4).

На п'яту добу відмічалась значна запальна реакція, але до десятої доби наставала організація тромбів, і в стінці йшли активні репаративні процеси. На п'ятнадцяту добу залишався постзапальний склероз стінки.

При застосуванні мазі «Трофепарин» утворення тромбів не спостерігалось. Не було еритроцитарної інфільтрації оболонок ушкоджених судин. На третю добу спостерігались відновлення ендотеліального шару та поява м'язових клітин (рис. 5).

Уже через добу спостерігалась повнокровність судин у навколишніх тканинах, яка визначалась і на дванадцяту добу. Протягом дослідного періоду в оболонках вени визначалися ШІК-позитивні речовини (рис. 6), а ознак деполімеризації мукополісахаридів із нагромадженням ГАГ не спостерігалось. Через п'ятнадцять діб стінки вени були з добре означеними, але потоншеними оболонками без явищ склерозу та деструкції.

Висновки

Моделювання експериментального тромбофлебіту за методикою Розенова виявилось успішним — у всіх випадках спостерігався тромбоз вен і розвиток запального процесу в стінці вен хвоста щурів.

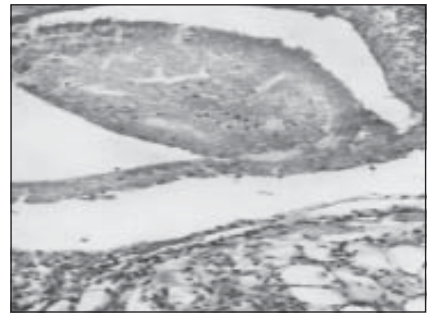


Рис. 4. Третя доба розвитку тромбофлебіту і паралельного застосування мазі з метилурацилом. Зменшення ШІК-позитивних речовин у стінці вени, нагромадження ГАГ у паравенозних тканинах. Формування пристінного тромбу. Забарвлення ШІК + А. $\times 160$

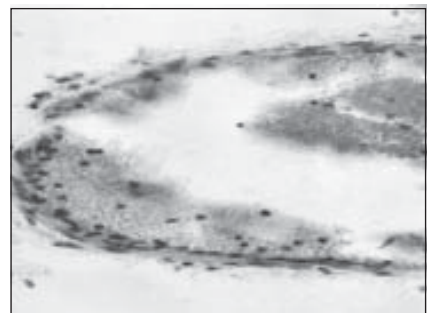


Рис. 5. Третя доба розвитку тромбофлебіту і паралельного застосування мазі «Трофепарин». Відновлення ендотеліального шару і поява м'язових клітин у стінці ураженої вени. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 250$

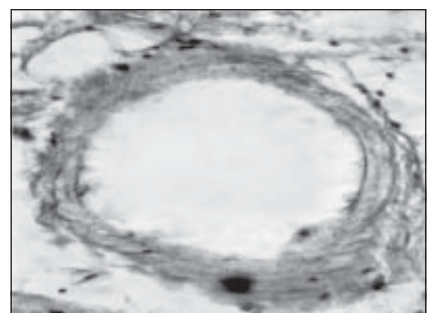


Рис. 6. Десята доба розвитку тромбофлебіту і паралельного застосування мазі «Трофепарин». Потовщена, слабо ШІК-позитивна внутрішня оболонка вени і тонка з невеликою кількістю ГАГ зовнішня оболонка. Майже відсутні клітинні елементи стінки. Забарвлення альціановим синім. $\times 250$



При профілактичному, місцевому лікуванні експериментального тромбофлебіту у щурів мазь із гепарином проявила антикоагулянтну дію, але затримувала процеси регенерації, а мазь із метилурацилом швидко зменшувала запалення та формувала тромби, але затримувала відновлення ушкоджених оболонок. Виражений профілактично-лікувальний ефект проявила мазь «Трофепарин»: зменшувала запальні явища в стінці вени та запобігала тромбоутворенню, за цими показниками переважала над препаратами порівняння (мазю з гепарином і мазю з метилурацилом).

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорян Р. А. Варикозная болезнь / Р. А. Григорян, В. Ю. Богачев, И. А. Золотухин // Флебология ; под ред. акад. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — С. 438-447.
2. Рибак В. А. Сучасні уявлення про запальні процеси вен та принципи їх фармакологічної корекції / В. А. Рибак, В. М. Кузнєцова // Одеський медичний журнал. — 2008. — Т. 106, № 2. — С. 59-63.
3. Богачев В. Ю. Патогенез и клинические проявления хронической венозной недостаточности нижних конечностей / В. Ю. Богачев, И. А. Золотухин // Флебология ; под ред. акад. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — С. 409-415.
4. Кириенко А. И. Лечебные средства / А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев, С. Г. Леонтьев // Флебология ; под ред. акад. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — С. 129-163.

5. Перцев И. М. Ассортимент мазей на фармацевтическом рынке Украины / И. М. Перцев, С. А. Гуторов, Е. Л. Халева // Провизор. — 2002. — № 2. — С. 14-16.

6. Гриценко В. І. Розробка технології і термогравіметричний аналіз діючих компонентів мазі «Трофепарин» / В. І. Гриценко, В. І. Чуєшов, О. А. Рубан // Вісник фармації. — 2003. — Т. 34, № 2. — С. 53-56.

7. Малоштан Л. Н. Специфическое действие антикоагулянтного препарата «Апивен» на модели периферического тромбообразования / Л. Н. Малоштан, Е. В. Должикова // Лекарства — человеку. — 2001. — Т. XVI, № 1-2. — С. 348-351.

8. Яковлева Л. В. Гістологічні дослідження впливу венотропіну на перебіг експериментального тромбофлебіту / Л. В. Яковлева, Н. А. Цубанова, Ю. Б. Лар'яновська // Вісник фармації. — 2005. — Т. 42, № 2. — С. 57-61.

УДК 616-089.843:611.36+611.013+611.4+57.083

Р. В. Салютін

ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЗА РІЗНИХ УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

Національний інститут хірургії та трансплантології
ім. О. О. Шалімова АМН України,
Координаційний центр трансплантації
органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ

Вступ

Клітинна терапія, що проводиться з використанням як аутологічного, так і алогенного матеріалу, є одним із найпріоритетніших напрямків розвитку сучасної медицини [1–2].

Клінічна трансплантація стовбурових клітин (особливо кісткового мозку) все ширше застосовується для відновлення тканин після видалення ракових утворень, заміщення кісткових і хрящових дефектів, відновлення шкірного покриву після опіків, функціонального відновлення ушкоджених тканин серця і мозку, спричинених інфарктами, інсультами і дегене-

ративними захворюваннями, а також для лікування критичної ішемії нижніх кінцівок, відновлення функцій печінки і стимуляції кровотворення [3–5].

Однак застосування клітин аутологічного походження має і свої недоліки — зменшення популяції стовбурових клітин відносно віку, нагромадження дефектних генів, болючість при отриманні матеріалу, необхідного для виділення клітинної популяції, — тому звертає на себе увагу дослідників унікальне і неповною мірою досліджене джерело плюрипотентних стовбурових клітин — фетальна печінка.

Враховуючи значний клінічний потенціал гемопоетичних

стовбурових клітин і визначення перспективності їх використання в комплексному лікуванні хворих із хронічною ішемією кінцівок, нами було проведено експеримент, мета якого полягала у дослідженні, за допомогою імуногістохімічних методів, процесів, що відбуваються в м'язовій тканині після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин фетальної печінки (ГСКФП) залежно від різних умов їх трансплантації.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальна частина роботи була виконана на базі відділу експериментальної хі-



рургії Національного інституту хірургії та трансплантології з використанням 80 щурів, які перебували в умовах кімнатної температури, на звичайному лабораторному раціоні. Середня маса щурів становила $(368,42 \pm 7,21)$ г, а вік — $(6,0 \pm 1,2)$ міс. Оперативні втручання проводилися під кетаміновим наркозом, зі збереженням усіх умов асептики й антисептики.

Тварини були розподілені на три групи: I (контрольна) група — тварини, в яких була модельована ішемія м'язової тканини задньої кінцівки за методом Т. А. Князевої [6]; II група — тварини, яким у інтактні м'язи кінцівки трансплантовані ГСКФП; III група — тварини, яким на фоні ішемії кінцівки (3-тя доба змодельованої ішемії) були введені ГСКФП.

Вводили ГСКФП людини 6–8 тиж. гестації з фенотипом CD 34⁺, CD 38⁻, CD 45Ra^{low}, CD 71^{low} (кількість КУО-ГМ $140,0 \cdot 10^3$) через шприц підфасціальну смужкою по медіальній поверхні стегна.

У тварин I та III груп дослідний матеріал (м'язи стегна з медіальної та латеральної поверхні дослідної кінцівки) отримували на 3-тю, 5-ту, 7-му, 14-ту, 21-шу та 25-ту добу після моделювання ішемії на кінцівці. Біопсію м'язової тканини у щурів II групи виконували на 7-му–12-ту–22-гу добу після клітинної трансплантації. Надалі отримані біоптати м'язової тканини були досліджені за допомогою імуногістохімічних методів, визначалась експресія віментину, колагену IV типу та фактора Віллебранда.

Результати дослідження та їх обговорення

Імуногістохімічні характеристики віментину, колагену IV типу та фактора Віллебранда у щурів I групи були нерівномірно виражені та змінювались відносно динаміки ішемічного ураження. Так, на 7-му–14-ту добу експерименту експресія віментину була найбільш вираженою (від початку моделювання ішемії) в міжм'язових волокнах, які оточують судинні пучки, а також у мембранних стінках вен і артерій (рис. 1).

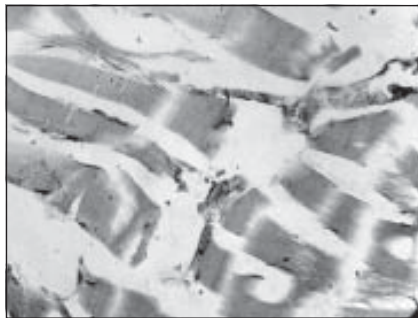


Рис. 1. Група I. Сьома доба ішемії. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$

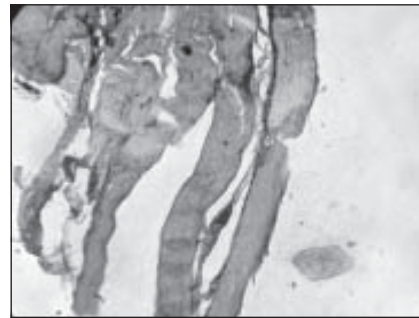


Рис. 2. Група I. Двадцять п'ята доба ішемії. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$

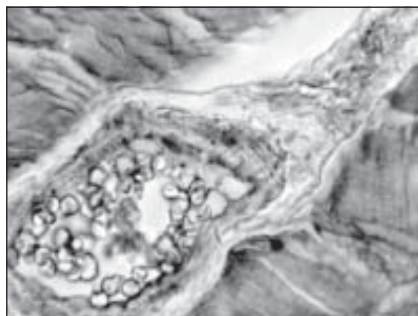
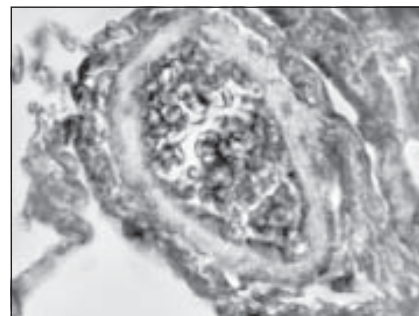


Рис. 3. Колаж. Група I. Десята доба ішемії. Експресія колагену IV типу в стінці повнокровної артеріальної та венозної судин, в яких спостерігається стаз еритроцитів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$



Крім того, на фоні дистрофії та деструкції міопласту були виявлені осередки фрагментації мезенхімальних структур, які зменшувалися та зникали до 22–25-ї доби після моделювання ішемії (рис. 2).

При цьому експресія колагену IV типу є найвираженішою на 7-му–14-ту добу ішемії в стінці повнокровних артеріальних судин і осередково в розволоненій стінці венул (рис. 3).

Імуногістохімічна реакція на фактор Віллебранда, який експресувався в ендотеліальних структурах судин, особливо була виражена на 3-тю і 7-му добу експериментальної ішемії в повнокровних судинах ендомізю та перимізю (рис. 4).

Отже, змодельована ішемія кінцівки призводить до розладу кровообігу та деструктивно-дистрофічних змін м'язової тка-

нини, які поступово зменшуються до 22–25-ї доби експерименту.

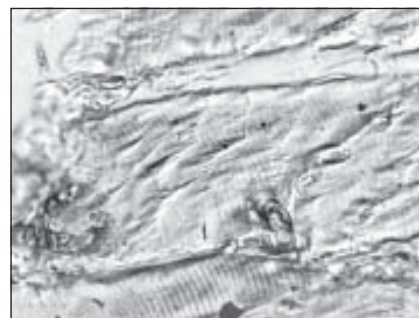


Рис. 4. Група I. Експресія фактора Віллебранда на 3-тю добу ішемії на фоні повнокров'я капілярів і судин венозного типу, стази еритроцитів. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії фактора Віллебранда з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$



Імуногістохімічне дослідження біоптатів м'язової тканини тварин II групи (трансплантація клітин фетальної печінки в інтактну м'язову тканину) свідчило про незмінність експресії досліджуваних факторів на всіх термінах експерименту.

Експресія моноклональних антитіл до віментину, колагену IV типу, а також до фактора Віллебранда не відрізнялася від експресії в інтактній м'язовій тканині.

Імуногістохімічна реакція на віментин спостерігалась у вигляді тонких волокнистих структур у мезенхімі (рис. 5).

Колаген IV типу експресувався в базальних шарах мембранних структур міосимплас-та (рис. 6).

У щурів III групи, починаючи з 7-ї доби експериментальної ішемії (4-та доба після трансплантації ГСКФП), спостерігали за формуванням судинних структур, які фіксуються на імуногістохімічному рівні за допомогою реакції на віментин (рис. 7).

Процес неоангіогенезу підтверджується результатами дослідження експресії колагену IV типу, який переважно локалізується в мембранних структурах нових судин і судинних пучків, а також у осередках регенерації (рис. 8).

Починаючи з 11-ї доби після трансплантації ГСКФП, спостерігали ознаки появи «молодих ендотеліоцитів», а на 22-гу добу після клітинної трансплантації виражена експресія фактора Віллебранда була виявлена в новоутворених судинах, які розташовувалися в ендомізії та осередках міопласту, а також у міжм'язових волокнах, у вигляді первинних судин (рис. 9).

Отже, трансплантація ГСКФП на фоні експериментальної ішемії призводить до активної стимуляції регенераторних процесів і ангіогенезу, про що свідчить збільшена експресія віментину (вже з 4-ї доби після трансплантації стовбурових клітин) і фактора Віллебранда, який локалізується в стінці новоутворених артеріальних судин. Окрім того, у щурів III групи протягом усього терміну досліджен-

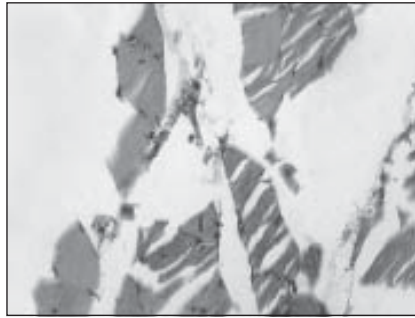


Рис. 5. Група II. Експресія мезенхімального фактора віментину. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$

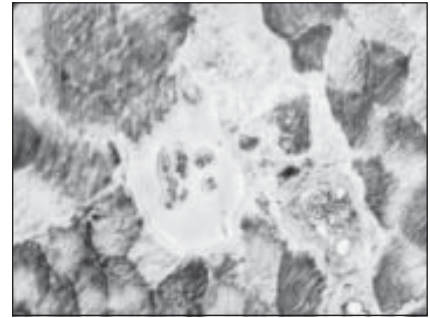


Рис. 6. Група II. Експресія колагену IV типу в базальних мембранах навколо міосимплас-та. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 20$

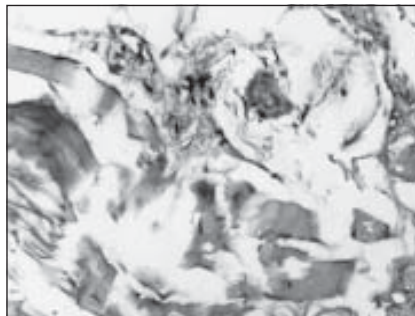


Рис. 7. Група III. Експресія мезенхімального фактора віментину у судинних структурах, що формуються. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії віментину з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$

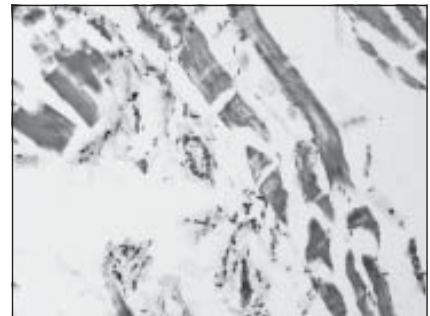


Рис. 8. Група III. Експресія колагену IV типу в осередку регенерації. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії колагену IV типу з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$

ня відмічено значне зменшення фіброзування м'язової тканини, що підтверджується динамікою змін експресії колагену IV типу та мезенхімального фактора віментину.

Висновки

Таким чином, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин фетальної печінки людини в ішемізовану м'язову тканину призводить до активації процесів ангіогенезу, що зумовлює компенсування ішемічного ураження. Вже на 4-ту добу після трансплантації стовбурових клітин імуногістохімічним методом фіксується формування первинних судинних структур, з 11-ї доби експерименту активно з'являються молоді ен-



Рис. 9. Група III. Двадцять друга доба після клітинної трансплантації. Експресія фактора Віллебранда в новоутворених судинах, які розташовуються в ендомізії. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії фактора Віллебранда з дозобарвленням метиленовим зеленим. Мікрофотографія. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$



дотеліоцити, які вже на 22-гу добу утворюють активно функціонуючу сітку з новоутворених капілярів.

Водночас, уведення гемопоетичних стовбурових клітин в інтактну м'язову тканину експериментальних щурів не призводило до жодних змін в імуністохімічних реакціях.

Ключовим моментом, що спрямовує процес диференціації стовбурових клітин, є характер середовища, в якому відбувається трансплантація клітин,

що зумовлює зміни клітин у необхідному напрямку в межах їх потенціалу диференціації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Pena Duque M. A.* Angiogenesis / M. A. Pena Duque // *Arch. Cardiol. Mex.* — 2003. — Vol. 73. — P. 109-111.

2. *Current perspectives in therapeutic myocardial angiogenesis* / T. Kinnaid, E. Stabile, S. E. Epstein, S. Fuchs // *J. Interv. Cardiol.* — 2003. — Vol. 16, N 4. — P. 289-297.

3. *Rosell-Novel A.* Angiogenesis in human cerebral ischemia / A. Rosell-

Novel, J. Montaner, J. Alvarez-Sabin // *Rev. Neurol.* — 2004. — Vol. 38, N 11. — P. 1076-1082.

4. *Rajnoch J.* Angiogenesis and organ transplantation / J. Rajnoch, O. Vilkicky // *Folia. Microbiol.* — 2004. — Vol. 49, N 5. — P. 499-505.

5. *Uzan G.* Therapeutic use of stem cells. II. Adult stem cells / G. Uzan // *Rev. Prat.* — 2004. — Vol. 54, N 14. — P. 1515-1527.

6. *Князева Т. А.* Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани / Т. А. Князева // *Вестник Академии медицинских наук СССР.* — 1974. — № 12. — С. 3-8.

УДК 616.12-008.33+616.72-002]-071

І. В. Солдатенко, М. І. Яблучанський

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОМОРБІДНОЇ З ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Пандемічні масштаби розповсюдження артеріальної гіпертензії (АГ), її першорядне значення як фактора ризику серцево-судинної патології та пов'язаної з ним смертності визначають постійний інтерес до проблеми [8]. У той же час, коморбідності в менеджменті пацієнтів приділяється все більше уваги [10; 11]. Вона є особливо актуальною у пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом (ОА), тому що значно ускладнює їх стан здоров'я і погіршує якість життя [1; 6]. Висока поширеність АГ у популяції, зростання захворюваності з віком, з одного боку, і висока частота ОА у того ж вікового контингенту хворих, з другого боку, роблять вельми актуальною проблему взаємодії цих станів. Р. Kornaat, R. Sharma, R. van der Geest, H. Lamb [9] і деякі інші вчені вважають, що ОА є частиною метаболічного синдрому, невід'ємною частиною якого є АГ [7; 12]. Що стосується порівняльної харак-

теристики клінічних ознак АГ у групах пацієнтів з коморбідною та ізольованою патологією на етапах терапії, а також їх прогностичної значущості, то дані у світовій і вітчизняній літературі відсутні.

Робота виконана в рамках НДР «Розробка та дослідження системи автоматичного керування варіабельністю серцевого ритму» № держреєстрації 0109U000622 МОН України.

Мета роботи — встановити особливості клінічного перебігу АГ, коморбідної з ОА, на етапах терапії для розробки пропозицій щодо підвищення якості її діагностики та лікування.

Матеріали та методи дослідження

На базі міської поліклініки № 6 Харкова обстежено 110 пацієнтів віком (58±11) років, 32 чоловіки і 78 жінок. Згідно з критеріями включення та виключення, 98 пацієнтів було включено у дослідження, з них 43 — з АГ, коморбідною з ОА,

(група спостереження — АГ + ОА), 55 — з ізольованою АГ (група порівняння — ІАГ). У групі АГ+ОА — 11 чоловіків, 32 жінки, середній вік яких (61±11) років, у групі ІАГ — 20 чоловіків, 35 жінок, середній вік яких (57±10) років.

Діагноз АГ встановлювався згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [5], ОА на підставі класифікації ревматичних захворювань Української асоціації ревматологів [2].

У дослідження не включалися особи, які перенесли інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, які страждають на хронічну серцеву недостатність IV функціонального класу (ФК), АГ III стадії, ожиріння III–IV ступеня, з фібриляцією передсердь, із вторинними ОА й АГ, ураженням суглобів 4-ї стадії за класифікацією Kellgren-Lawrence.

Вивчали частоту зустрічальності головного болю, запя-



морочення, «мушок» перед очима, шуму у вухах, порушення сну, аритмій, болю в ділянці серця при фізичному навантаженні, задишки при фізичному навантаженні.

Терапія АГ ґрунтувалася на протоколах МОЗ України про надання медичної допомоги хворим з гіпертонічною хворобою I–II стадії [4]. Призначали комбінації препаратів: інгібітор АПФ (лізиноприл) + діуретик (гідрохлортіазид або індапамід); інгібітор АПФ (лізиноприл) + діуретик (гідрохлортіазид або індапамід) + антагоніст кальцію (амлодипін); інгібітор АПФ (лізиноприл) + діуретик (гідрохлортіазид або індапамід) + блокатор бета-адренорецепторів (бісопролол) — відповідно до завдань досягнення цільових рівнів АТ.

Терапія ОА ґрунтувалася на протоколах МОЗ України про надання медичної допомоги хворим з ОА [3] і включала руховий режим з обмеженням надмірного навантаження на суглоби, комплекс лікувальної гімнастики, прийом хондропротекторів перорально (хондроїтин сульфат 750 мг двічі на день 1 міс., потім 500 мг двічі на день тривало) і місцево. При запальних явищах у суглобових тканинах використовувалися місцево мазі з диклофенаком натрію або короткий курс нестероїдних протизапальних препаратів (мелоксикам 7,5 мг 7 днів).

Пацієнти обстежувалися до лікування, через 2 тиж., 1 і 3 міс. від початку терапії.

Дані заносили до бази Microsoft Excel. Для статистичної оцінки результатів використовували частотні співвідношення (відсотки та їх помилки σ) і параметричні критерії (середнє значення — M і стандартне відхилення — sd), вірогідність відмінностей між групами пацієнтів визначали за допомогою критерію Манна — Уїтні, вірогідними дані були визнані при $P < 0,05$, розрахунок показників проводили за допомогою SPSS 15.0 для Windows.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з отриманими результатами, АГ + ОА траплялася у 44 %, а ІАГ — у 56 % осіб. Частота коморбідності не залежала від статі та зростала з віком, тому що при АГ + ОА середній вік пацієнтів був на 5 років вищий, ніж при ІАГ ($P < 0,05$). До початку терапії частотний розподіл ступенів тяжкості АГ виявлявся близьким: м'яка АГ в групі АГ + ОА становила 21 % і в групі ІАГ — 31 %, помірна — 58 і 44 %, тяжка — 21 і 25 % відповідно (таблиця). У процесі терапії в обох порівнюваних групах спостерігався однаковий за ступенем приріст м'якої АГ і зниження тяжкого та помірного ступенів тяжкості ($P < 0,05$).

На рис. 1 і 2 подана частота зустрічальності головного болю, запаморочення, «мушок»

Таблиця

Частота зустрічальності ступенів тяжкості артеріальної гіпертензії у пацієнтів з коморбідною артеріальною гіпертензією з остеоартрозом та ізольованою артеріальною гіпертензією на етапах терапії, % $\pm\sigma$

Частота зустрічальності, % $\pm\sigma$	Ступінь тяжкості АГ		
	М'яка	Помірна	Тяжка
ОА + АГ			
До терапії	21 \pm 6	58 \pm 7	21 \pm 6
Етапи терапії			
2 тиж.	47 \pm 8*	35 \pm 7*	18 \pm 6
1 міс.	69 \pm 7*	17 \pm 6*	10 \pm 4*
3 міс.	76 \pm 6*	12 \pm 5*	12 \pm 5*
ІАГ			
До терапії	31 \pm 6	44 \pm 7	25 \pm 6
Етапи терапії			
2 тиж.	54 \pm 7*	31 \pm 6*	15 \pm 5*
1 міс.	69 \pm 6*	19 \pm 5*	12 \pm 4*
3 міс.	68 \pm 6*	16 \pm 5*	16 \pm 5*

Примітка. * — $P < 0,05$ у групі АГ + ОА порівняно з групою ІАГ на етапах терапії.

перед очима, шуму у вухах, порушень сну, аритмії, болю в ділянці серця при фізичному навантаженні, задишки при фізичному навантаженні в порівнюваних групах АГ + ОА й ІАГ на етапах терапії. Всі досліджувані клінічні ознаки АГ при першому візиті виявлялися практично в усіх пацієнтів у обох порівнюваних групах. Найчастіше траплявся головний біль ($P < 0,05$) і найрідше — аритмія ($P < 0,05$). Запаморочення, «мушки» перед очима, шум у вухах, порушення сну займали проміжне положення і виявлялися з однаковою частотою в обох групах. Біль у ділянці серця при фізичному навантаженні переважав при коморбідності ($P < 0,05$), а задишка — при фізичному навантаженні при ізольованій патології ($P < 0,05$). На етапах терапії в обох групах відбувається зниження частоти зустрічальності, аж до повного зникнення через місяць, «мушок» перед очима й аритмій ($P < 0,05$). Головний біль, запаморочення і шум у вухах у групі АГ + ОА мали невеликий приріст через 3 міс. від початку терапії ($P < 0,05$), тимчасом як у групі ІАГ спостерігалось плавне зниження симптоматики ($P < 0,05$).

Отримані в нашому дослідженні дані підтвердили високу частоту коморбідності АГ та ОА [1]. Наші результати свідчать про спочатку більш яскраву клінічну картину ізольованої АГ порівняно з коморбідною з ОА, що може бути наслідком «концентрації уваги пацієнта» на симптомах одного захворювання в першому випадку і (при приєднанні скарг ОА) обмеження найбільш виражених з них — у другому. На користь гіпотези свідчать також отримані нами дані, відповідно до яких на етапах терапії гірше піддаються лікуванню клінічні ознаки АГ, коморбідної з ОА, хоча тут визначальну роль має відігравати взаємне посилення перебігу обох захворювань. У той же час, отримані дані показують, що зниження частоти зустрічаль-



ності важкого та помірного ступенів АГ на фоні терапії зменшується рівномірно в обох групах. Отже, контроль АТ ще не означає загального поліпшення стану здоров'я пацієнта. Для повноти клінічної картини АГ, коморбідної з ОА, необхідно

обов'язково враховувати динаміку її клінічних ознак.

Висновки

1. Коморбідна з ОА АГ виявляється у 44 % пацієнтів.
2. Найбільш вірогідно, що менша частота зустрічальності

клінічних симптомів у групі АГ + ОА до терапії зумовлена меншою концентрацією уваги пацієнтів на її симптомах.

3. Незважаючи на однакову ефективність контролю АТ у пацієнтів з АГ + ОА порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ, клінічна симптоматика у пацієнтів з АГ + ОА важче піддається медикаментозній корекції.

4. У менеджменті пацієнтів з АГ + ОА необхідно приділяти однакову увагу рівню здоров'я та контролю АТ.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку. Вважається доцільним дослідження змін якості життя і стану нейрогуморальної регуляції у пацієнтів з АГ + ОА на етапах терапії для подальшого поліпшення якості діагностики та лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Лыгина Е. В.* Клинические аспекты и оптимизация фармакотерапии у больных с гипертонической болезнью в сочетании с остеоартрозом : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 / Е. В. Лыгина. — Рязань, 2007. — 26 с.

2. *Коваленко В. Н.* Ревматические заболевания : итоги пленума правления Ассоциации ревматологов Украины / В. Н. Коваленко, Н. А. Корж, С. И. Герасименко // Здоров'я України. — 2007. — № 21. — С. 13-15.

3. *Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом (ОА) / Міністерство охорони здоров'я України // Український ревматологічний журнал. — 2007. — № 1. — С. 74-75.*

4. *Протокол надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою (есенціальною артеріальною гіпертензією) I-II стадії / Міністерство охорони здоров'я України // Ліки України. — 2009. — № 4. — С. 5-6.*

5. *Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Міністерство охорони здоров'я України // Здоров'я України. — 2005. — № 117. — С. 25-27.*

6. *Солдатенко И. В.* Социально-экономическая значимость и факторы риска остеоартроза и артериальной гипертензии: общего гораздо больше, чем отличий / И. В. Солда-

Частота зустрічальності, %

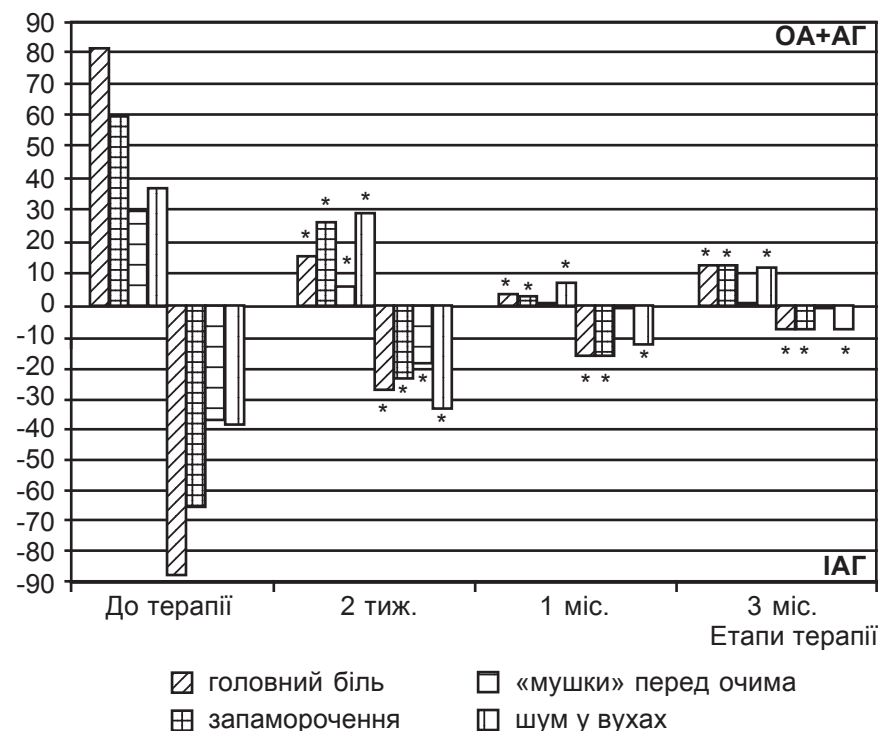


Рис. 1. Частота зустрічальності головного болю, запаморочення, «мушок» перед очима і шуму у вухах у порівнюваних групах АГ + ОА й ІАГ на етапах терапії, %. На рис. 1, 2: * — $P < 0,05$ у групі АГ + ОА порівняно з групою ІАГ на етапах терапії

Частота зустрічальності, %

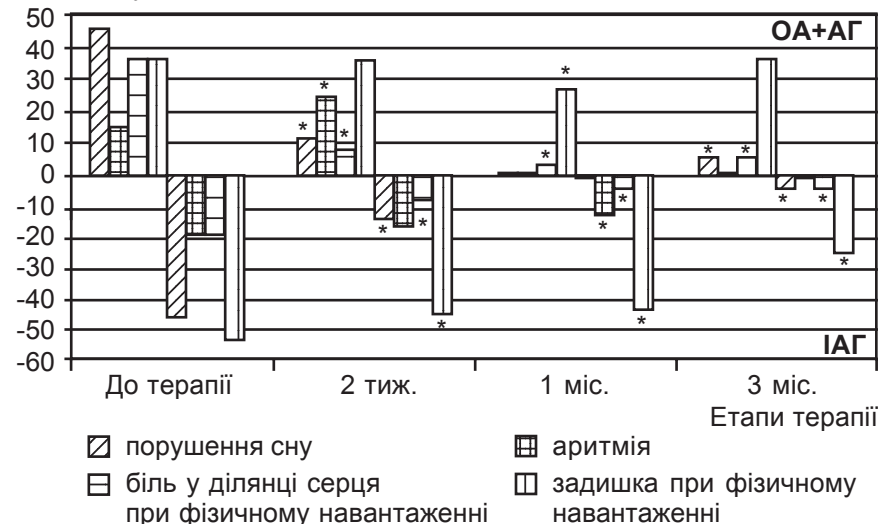


Рис. 2. Частота зустрічальності порушень сну, аритмії, болю в ділянці серця при фізичному навантаженні в порівнюваних групах АГ + ОА й ІАГ на етапах терапії, %



тенко, Н. И. Яблучанский // Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина. — 2008. — № 831. — С. 104-111.

7. Conaghan P. G. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? / P. G. Conaghan, H. Vanharanta, P. Dieppe // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 1539-1541.

8. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.

9. Kornaat P. Positive association between increased popliteal artery vessel wall thickness and generalized osteoarthritis; is OA also part of the Metabolic Syndrome? / P. Kornaat, Sharma R Geest van der R., H. Lamb // Skeletal Radiology. — 2008. — Vol. 37. — P. 586.

10. Osteoarthritis: a comorbid marker for longer life? / T. A. Lee, A. S. Pickard, B. Bartle [et al.] // Ann. Epidemiol. — 2007. — Vol. 17. — P. 380-384.

11. The association between morbidity and radiographic hand osteoarthritis: a population-based study / L. Kalichmana, I. Malkinb, G. Livshitsb [et al.] // Joint Bone Spine. — 2006. — Vol. 73. — P. 406-410.

12. Rojas-Rodriguez J. The relationship between the metabolic syndrome and energy-utilization deficit in the pathogenesis of obesity-induced osteoarthritis / J. Rojas-Rodriguez, L. E. Escobar-Linares, M. Garcia-Carrasco // Med. Hypotheses. — 2007. — Vol. 69. — P. 860-868.

УДК 617.735-002-615.099.092:612.085.1

О. П. Сотнікова, Т. Ю. Іванійчук

ВПЛИВ ДЕЯКИХ МЕТАБОЛІТНИХ ЗАСОБІВ НА ВИРАЗНІСТЬ І ТРИВАЛІСТЬ ЦИТОХІМІЧНИХ ЗМІН ОКРЕМИХ СТРУКТУР ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА

Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України, Одеса

Однією з провідних проблем лікувально-профілактичної медицини є пошук науково обґрунтованих методів і засобів для підвищення опірності організму до шкідливого впливу різноманітних зовнішніх і внутрішніх факторів [2; 6; 7; 10–12]. Враховуючи зростаючу кількість ретинопатій, що виникають через несприятливі екологічні умови життя, токсичний вплив лікарських препаратів та інше, актуальною є порівняльна оцінка дії метаболітних засобів, у тому числі і біогенної природи, на зоровий аналізатор інтактних тварин [13; 14]. Науковий інтерес викликає розкриття особливостей максимального метаболічного відгуку клітинних елементів сітківки та зорової кори на вплив різних за механізмом своєї дії метаболітних засобів. При цьому їх терапевтична ефективність багато в чому може залежати не тільки від виразності, а й від тривалості постстимуляційних змін хімізму структур зорового аналізатора, що виникають.

У зв'язку з цим метою даного дослідження є порівняльний аналіз отриманого фактичного матеріалу з позицій визначення тривалості і виразності слідових цитохімічних реакцій, що розвиваються у відповідь на курсові впливи ін'єкцій мареполімієлу, цистеїну й аскорбінової кислоти.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили в лабораторії фармакології і тканинної терапії Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України, яка сертифікована Державним фармакологічним центром МОЗ України. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувалися рекомендацій Європейської комісії щодо проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин [1], методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України та вимог Комісії з біоетики Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П.

Філатова (протокол № 8 від 7.11.2006 р.) [4; 9].

Дослідження виконані на 61 щурі обох статей лінії Вістар (57 дослідних і 4 контрольних — інтактних) масою 150–250 г. Проведено три серії експериментів. У **I серії** тваринам підшкірно вводили мареполімієл (ТУУ 24.4-02012094-001-2001) щодня протягом 3 тиж. з розрахунку 0,1 мл/кг. У **II серії** вивчалася фармакологічна дія цистеїну («Здоров'я», Україна), що вводився щурам підшкірно протягом 10 днів оптимальною дозою 100 мг/кг. А **III серію** дослідів було присвячено вивченню впливу аскорбінової кислоти («Дарниця», Україна), яку вводили внутрішньом'язово (15 мг/кг) 10 днів. Контролем у всіх серіях дослідів слугували інтактні тварини.

Взяття матеріалу залежно від умов експерименту проводилося в різні терміни після припинення курсового введення зазначених препаратів.

Евтаназія тварин, що утримувалися на стандартному водно-



харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі, відбувалася шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Досліджено сітківку (цитоплазма гангліозних клітин та ядра фоторецепторів) і зорову кору (цитоплазма нейронів і ядра гліальних клітин поля 17, шарів 3, 5). Для виявлення аміногруп білків застосовували реакцію А. Jasuma, Т. Ichikawa (1953). За даними G. Pearse (1962) [8], гістохімічно можна виявити первинні аміни: NH_2 -групи кінцевих амінокислот і аміногрупи лізину.

Тіолові сполуки визначали методом R. Barnett, A. Zeligman (1954) [5], застосовуючи як відновник дисульфідних груп унітіол (2,3-димеркаптопропансульфонат натрію), запропонований з цією метою Л. М. Герштейн (1962) [4]. За описаною методикою виявляли білки, що мали в своєму складі сірковмісні амінокислоти: цистеїн і цистин.

Виявляли РНК за прописом L. Einarson (1951) [5] з ферментативним контролем на специфічність шляхом використання РНК-ази.

Результати всіх експериментів оброблені за допомогою комп'ютерного пакета програм "Excel" та "Statistica 6,0" з використанням критерію Стьюдента при ймовірності помилки $P < 0,05$ [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Мареполімієл — біостимулятор, виготовлений з концентрату морської води, що належить до групи натуральних метаболітичних препаратів. Він містить природний комплекс метаболітів у вигляді металоорганічних сполук і солей мікроелементів, а також органічних речовин.

Отримані в експерименті дані дають можливість говорити про зниження рівня РНК і тіолів ($P < 0,05$) у досліджуваних структурах сітківки порівняно з контролем, який приймається за 100 % оптичної густини, у період з 1 год до 1 доби після курсового введення мареполімієлу (рис. 1, 2).

Надалі проявлявся стимулюючий ефект препарату, й оп-

тична густина РНК, сульфгідрильних і дисульфідних груп значно перевищувала контрольні значення.

Зафіксовано вірогідне підвищення оптичної густини сульфгідрильних груп у гангліозних клітинах і фоторецепторах сітківки на 35 і 24 % ($P < 0,05$) відповідно (див. рис. 2). Через 3 доби сталося зниження їх рівня: у гангліозних клітинах на 32 %, у фоторецепторах — на 18 %. Дисульфідні характеризувалися односпрямованістю змін, які були кількісно менш виразними порівняно з SH-групами. Тривалість цього періоду для тіолів у гангліозних клітинах становила 5 днів, у фоторецепторах — до 3 днів.

Зміни оптичної густини NH_2 -груп у сітківці після курсового введення мареполімієлу були односпрямованими з РНК, але менш виразні кількісно.

У зоровій корі зміни РНК, аміногруп і тіолів характеризувалися підвищеним рівнем їх у нейронах. Оптична густина досліджуваних інгредієнтів у глії була значно нижчою від контрольних значень.

Так, після закінчення введення мареполімієлу в нейронах зорової кори зареєстровано збільшення рівня РНК на 23 % і NH_2 -груп — на 19 % ($P < 0,05$). У глії спостерігалася протилежна спрямованість процесу, де концентрація РНК знижувалася на 22 % аж до 5 днів.

% відносно інтактних показників, РНК

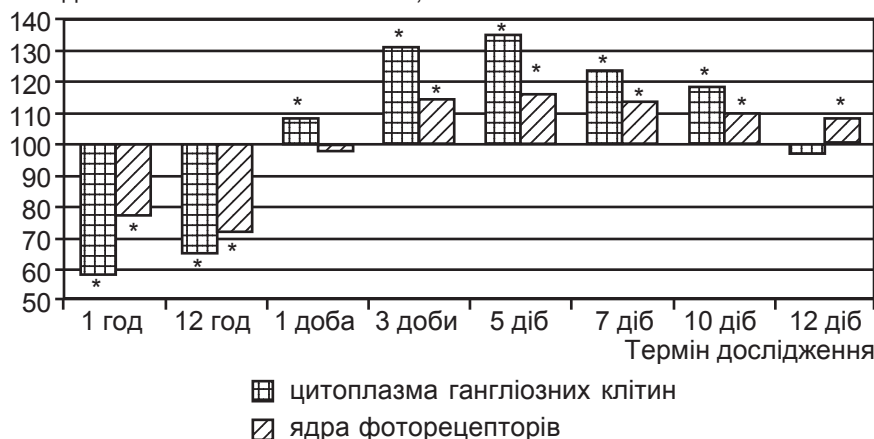


Рис. 1. Стан РНК у сітківці щурів після курсового введення мареполімієлу. На рис. 1–5: * — вірогідність різниці щодо контролю ($P < 0,05$)

% відносно інтактних показників, тіоли



Рис. 2. Оптична густина тіолів у сітківці щурів після курсового введення мареполімієлу



Зміни оптичної густини РНК у гангліозних клітинах і фоторецепторах сітківки щурів після курсового введення цистеїну

Група тварин	Вид клітин	Оптична густина РНК, ум. од., $M \pm m$, $n=100^*$	Процент до контролю, %
Інтактна	Цитоплазма гангліозних клітин	72,80±1,44	100
	Ядра фоторецепторів	11,40±0,22	100
Через 0,5 год після введення препарату	Цитоплазма гангліозних клітин	90,00±1,87*	123,6
	Ядра фоторецепторів	13,10±0,25*	114,9
Через 12 год після введення препарату	Цитоплазма гангліозних клітин	97,20±2,03*	133,5
	Ядра фоторецепторів	13,50±0,28*	118,4
Через 1 добу після введення препарату	Цитоплазма гангліозних клітин	98,40±2,31*	135,2
	Ядра фоторецепторів	14,00±0,32*	122,8
Через 3 доби після введення препарату	Цитоплазма гангліозних клітин	95,20±2,19*	130,8
	Ядра фоторецепторів	13,50±0,34*	118,4
Через 5 дів після введення препарату	Цитоплазма гангліозних клітин	84,20±1,62*	115,7
	Ядра фоторецепторів	12,60±0,27*	110,5
Через 7 дів після введення препарату	Цитоплазма гангліозних клітин	77,90±1,65*	107,0
	Ядра фоторецепторів	10,60±0,25*	93,0

Примітка. * — вірогідність різниці щодо контролю ($P < 0,05$).

У цей же термін зниженою була й оптична густина аміногруп, у середньому на 18 % ($P < 0,05$).

Зміни тіолів у нейронах зорової кори за спрямованістю були подібні до інших інгредієнтів. Дисульфідні кількісно були менш виразні, тимчасом як для SH-груп середні значення були трохи вищими. Контрольні величини сульфгідрильних груп реєструвалися через 12 дів, а дисульфідних — через 10. У глії оптична густина SH-груп була значно зниженою, у середньому на 27 % ($P < 0,05$) до 12 год. Після невеликого підвищення в період від 1 до 3 дів знову відбулося вірогідне зниження її на 24 % через 5 дів, в інші терміни вона залишалася практично незмінною. У глії спостерігалось зниження рівня дисульфідів у середньому на 14 % ($P < 0,05$) до 5 дів включно.

Цистеїн є найважливішим донатором сульфгідрильних груп для організму. SH-група, що входить до складу молекули цієї амінокислоти, може окиснюватись як спонтанно, так і під впливом ферментів. Продукти, що утворюються при цьому, як і сам цистеїн, беруть участь у реакціях трансамінування. Розщеплення його під впливом дисульфогідрокси приз-

водить до утворення пірвинуградної кислоти та сірководню.

Через годину після курсового введення цистеїну в гангліозних клітинах сітківки рівень РНК був підвищений на 24 % ($P < 0,05$) (таблиця). Його максимум відзначався через 1 добу (35 % ($P < 0,05$)). У фоторецепторах концентрація РНК збільшувалася в середньому на 16 %. Зазначені зміни реєструвалися в досліджуваних структурах сітківки до 5 дів включно.

Подібних із РНК змін зазнавали й аміногрупи. Однак для

NH₂-груп вони були менш виразні кількісно. Період післядії збігався з таким для РНК.

Період підвищення оптичної густини сульфгідрильних груп у гангліозних клітинах і фоторецепторах сітківки (у середньому на 45 і 27 % відповідно) через 3 доби змінювався її зниженням (гангліозні клітини — у середньому на 28 %, фоторецептори — у середньому на 19 % ($P < 0,05$)) (рис. 3). Дисульфідні характеризувалися односпрямованістю змін, які були кількісно менш виразні порівня-

% відносно інтактних показників, тіоли

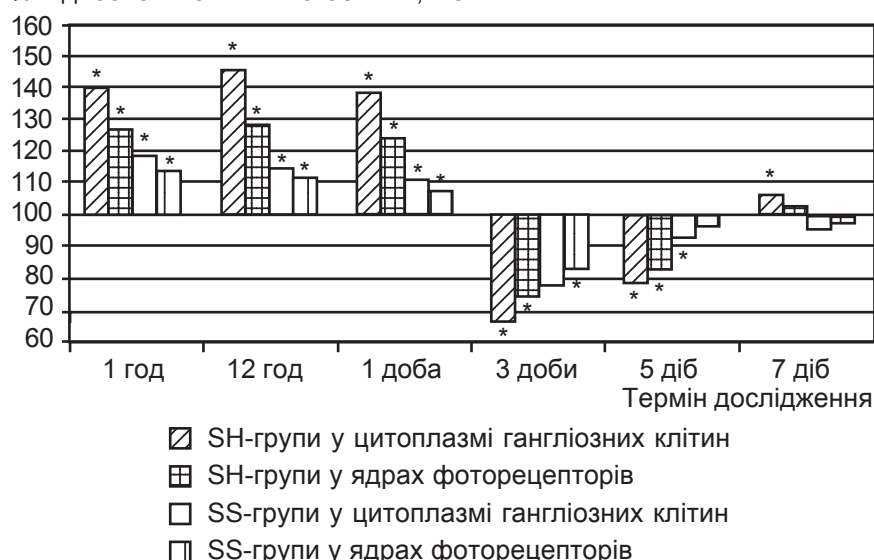


Рис. 3. Стан тіолів у сітківці щурів після курсового введення цистеїну



но з SH-групами. До 5-ї доби реєструвалася стабілізація рівня сульфгідрильних і дисульфідних груп у гангліозних клітинах і до 3-ї — у фоторецепторах.

У зоровій корі відмічалася зниження концентрації РНК у глії на 17 % і, меншою мірою, на 12 % — аміногруп ($P > 0,05$). При цьому контрольних величин оптична густина РНК досягла через 7 діб, а аміногруп — через 10 діб.

Рівень SH-груп у нейронах зорової кори через 1 год і протягом 1-ї доби після припинення введення цистеїну знижувався в середньому на 22 % ($P < 0,05$). Наступні терміни характеризувалися вірогідним підвищенням концентрації сульфгідрильних груп на 28 %. Їх рівень у глії знижувався в період від 12 год до 1 доби. У подальшому зміна оптичної густини SH-груп у глії була односпрямованою з нейронами, але менш виразною.

У нейронах зорової кори вже через 1 год після курсового впливу цистеїну рівень дисульфідів вірогідно знижувався на 36 % ($P < 0,05$). До 7 діб він був нижчим від контрольних значень. У глії зміна оптичної густини SS-груп носила односпрямований, але менш виразний характер порівняно з нейронами.

Аскорбінова кислота завдяки дієнольній групі, що міститься в її молекулі, характеризується виразними відновними властивостями. Вона бере участь у регулюванні окисно-відновних процесів, вуглеводного обміну, згортання крові, у регенерації тканин, в утворенні стероїдних гормонів, а також використовується при синтезі колагену та проколагену, для нормалізації проникності капілярів.

У всіх структурах сітківки, що досліджувалися, рівень РНК після введення аскорбінової кислоти аж до 1 доби був вищим від контрольних значень (у гангліозних клітинах у середньому

на 31 %, а в фоторецепторах — на 24 % ($P < 0,05$)) (рис. 4). Ці зміни в гангліозних клітинах реєструвалися до 5 діб, а в фоторецепторах — до 3.

Цитохімічні зміни оптичної густини NH_2 -груп у цитоплазмі гангліозних клітин і в ядрах фоторецепторів сітківки характеризувалися більшою виразністю порівняно з РНК. При цьому вони були односпрямовані та відзначені тривалістю до 3 діб.

Зміни сульфгідрильних груп характеризувалися в сітківці фазністю (рис. 5). Після значного падіння рівня SH-груп у період з 1 до 12 год (у середньому на 34 %) реєструвався його підйом ($P < 0,05$). У гангліозних клітинах він становив у

середньому 20 %, а в фоторецепторах був менш виразний — у середньому 14 % ($P > 0,05$). Як і для аміногруп, зміни оптичної густини сульфгідрильних груп реєструвалися до 5 діб.

Рівень дисульфідів у сітківці після деякого підйому в перші два терміни (у середньому на 15% ($P > 0,05$)) до 1 доби досягав контрольних значень у всіх досліджуваних структурах сітківки (див. рис. 5).

У нейронах зорової кори рівень РНК, як і NH_2 - і сульфгідрильних груп, був вірогідно підвищений аж до 5 діб (у середньому на 26, 25 і 32 % відповідно). У глії процес був спрямований протилежно. Оптична густина РНК тут знижувалася в середньому на 14 %, NH_2 -груп

% відносно інтактних показників, РНК

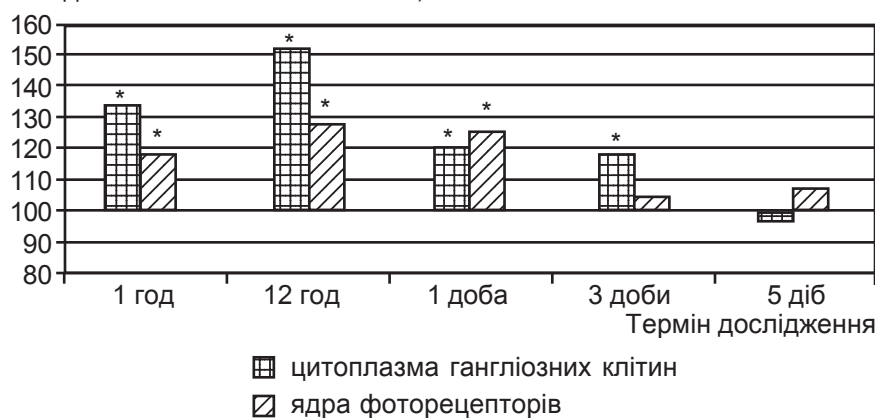


Рис. 4. Стан РНК у сітківці щурів після курсового введення аскорбінової кислоти

% відносно інтактних показників, тіоли

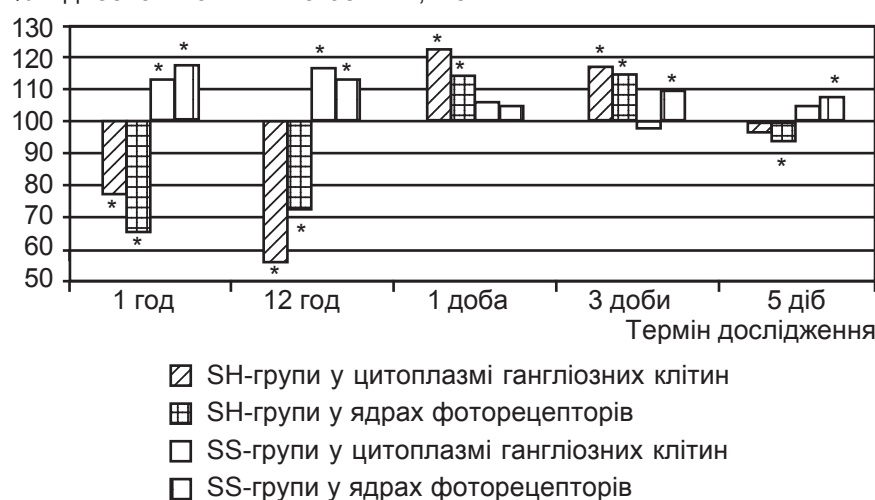


Рис. 5. Стан тіолів у сітківці щурів після курсового введення аскорбінової кислоти

— на 18 %, SH-груп — на 23 % аж до 3 діб.

Зміни дисульфідів були односторонніми з іншими інгредієнтами, але менш виразні кількісно (у середньому 15 % ($P > 0,05$)). Вони реєструвалися до 3 діб у нейронах і до 1 доби — у глії.

Висновки

1. Грунтуючись на результатах проведених досліджень, можна говорити про те, що у відповідь на введення фармакологічних засобів до реакції активно залучаються всі досліджувані структурні елементи сітківки та зорової кори. Подібність змін у різних системах свідчить про загальногліальну реакцію центральної нервової системи на фармакологічну дію досліджуваних препаратів.

2. При всіх видах фармакологічних впливів клітина проявляє неспецифічний характер цитохімічних реакцій. З фактичного матеріалу випливає, що в результаті курсового введення лікарських препаратів у зоровому аналізаторі встановлюється новий характер білкового метаболізму, який реєструється тривалий час після припинення введення препаратів. Треба думати, спричинений фармакологічним впливом метаболічний ритм запам'ятовується нейронами.

3. З огляду на загалом відносно невелику амплітуду виявлених цитохімічних змін можна припустити, що в результаті курсового застосування фармакологічних засобів метаболічної природи, біосинтетичний матеріал перебудовує свою роботу на більш економний ритм. Цим, мабуть, і пояснюється різке збільшення тіолів, що спостерігається в усіх структурах у перший термін після впливу. Подальше помірне їх витрачання, очевидно, спрямоване на підтримку оптимального режиму постстимуляційних метаболічних проявів.

3. Конкретні умови експерименту, зокрема вид метаболічних засобів, відображаються на

метаболізмі нейронно-гліальних комплексів лише в ранній період після впливу (до 1 доби) і є, таким чином, визначальним критерієм в оцінці розвитку, закріплення та збереження слідових змін РНК і білків.

Виразність дії досліджуваних препаратів характеризується певною послідовністю: аскорбінова кислота — цистеїн — мареполімієл. Це розходження особливо виявилось у ранній термін.

Разом із тим, вивчені препарати за тривалістю фармакологічної дії мають чіткі відмінності та характеризуються зворотним зростанням: аскорбінова кислота — цистеїн — мареполімієл. Так, аскорбінова кислота справляла короточасну стимулюючу дію (до 3 діб) на вивчені структури зорового аналізатора. Перевага натурального препарату мареполімієлу пов'язана з його більш тривалим фармакологічним ефектом — до 10–12 діб, тимчасом як цистеїну належить проміжне положення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes* // Council of Europe. — Strasbourg, 1986. — 53 p.

2. *Рациональное дозирование витаминных препаратов у геріатрії* / І. Безверха, М. Заїка, Т. Пантелеймонова, Л. Шарабура // Вісник фармакології та фармації. — 2007. — № 10. — С. 17–21.

3. *Галанц С. Медико-биологическая статистика* / С. Галанц ; пер. с англ. : Ю. А. Данилова, Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. — М. : Практика, 1999. — 459 с.

4. *Герштейн Л. М. К методу гистохимического выявления аминоксидазы в нервной ткани* / Л. М. Герштейн // Цитология. — 1965. — № 6–7. — С. 769–773.

5. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації* / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2001. — 527 с.

6. *Кисели Д. Практическая микротехника и гистохимия* / Д. Кисели ; науч. ред. Д. Ромханы ; пер. с венг. : Г. Дьенеш, И. Пушкаш. — Будапешт : Изд-во АН Венгрии, 1962. — 400 с.

7. *Лелека М. В. Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на*

основі квіткового пилку та янтарної кислоти : дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / М. В. Лелека. — Х., 2005. — 19 с.

8. *Сравнение эффективности инъекционных и таблетированных форм витаминов группы В при лечении полинейропатий* [Электронный ресурс] / И. С. Луцкий, Я. А. Гончарова, С. К. Евтушенко [и др.] // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 1. — Режим доступа : <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-8053/article-8080/>

9. *Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная)* / Э. Пирс. — М. : Иностранная литература, 1962. — 962 с.

10. *Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах : (методичні рекомендації)* / уклад. О. Г. Резніков [та ін.] // Вісник фармакології та фармації. — 2006. — № 7. — С. 47–61.

11. *Особенности терапевтического действия препарата ноотропного ряда Луцетам* [Электронный ресурс] / Г. М. Румянцева, О. В. Чинкина, Т. М. Левина [и др.] // Качественная клиническая практика. — 2002. — № 1. — Режим доступа : <http://medi.ru/doc/9920106.htm>

12. *Ряднова В. В. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиоретинопатий (клинико-экспериментальное исследование)* : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.28 / В. В. Ряднова. — К., 2003. — 20 с.

13. *Сафронова Н. С. Підвищення адаптаційних можливостей організму при комбінуванні фізичних навантажень з мілдронатом та біологічно активними добавками до їжі* : автореф. дис. ... канд. біол. наук : спец. 03.00.13 [Електронний ресурс] / Н. С. Сафронова. — Сімф., 2006. — 20 с. — Режим доступу : <http://links.dir.com.ua/linkinfo.php?linkID=14284>

14. *Сотникова Е. П. Экспериментальные основы применения препаратов тканевой терапии* по В. П. Филатову / Е. П. Сотникова // Нове в офтальмології : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова, 13 трав. 2005 р., Одеса : тези. — О., 2005. — С. 55–57.



С. Б. Добрянський, В. Й. Кресюн, М. С. Регеда

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У КІСТКОВОМУ МОЗКУ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛЕРГІЧНОМУ АЛЬВЕОЛІТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького,
Одеський державний медичний університет

Вступ

Алергічні захворювання сьогодні охоплюють близько 20–30 % населення земної кулі і щороку спостерігається тенденція до зростання їхньої кількості. Серед захворювань алергічного генезу бронхолегеневого апарату важливе місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) [4; 5]. Нині вже відомі причини цього захворювання, проте патогенетичні механізми його формування до кінця не з'ясовані.

Відомо, що суттєву роль для патогенезу ЕАА відіграють процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантна система (АОС). Однак невідомим залишається питання, що стосується змін прооксидантно-антиоксидантної системи в імунотропних органах при ЕАА.

Метою нашого дослідження було вивчення зрушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в кістковому мозку самців за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту (АА) та їх корекція тіотриазоліном.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені на 42 морських свинках-самцях масою тіла 0,48–0,52 кг. Тварин розподіляли на три групи по 14 особин: перша — інтактні

морські свинки (контроль); друга — тварини з АА до лікування; третя — морські свинки з АА після лікування тіотриазоліном, який вводився внутрішньом'язово дозою 100 мг/кг маси впродовж 10 днів.

Експериментальний АА відтворювали за методикою О. О. Орехова, Ю. А. Кириллова [3]. Попередньо тварин імунізували повним ад'ювантом Фрейда (0,2 мл в задню лапку внутрішньом'язово). Через 2 тиж. через кожні 10 днів вводили внутрішньовенно по 0,2 мл 1%-го розчину БЦЖ. Потім тварин декапітували і визначали у кістковому мозку вміст продуктів ПОЛ і активність ферментів АОС. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методом В. Г. Гаврилова, В. І. Мишкорудної [1], малонового діальдегіду (МДА) — за методом Э. Н. Коробейникова [2], активність су-

пероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [7], а показники каталази (КТ) — за R. Holmes [6].

Статистичне опрацювання одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені експериментальні дослідження встановили, що за умов розвитку АА зростає вміст продуктів ПОЛ у кістковому мозку. Рівень ДК підвищувався на 162,0 %, а показники МДА зростали на 91,5 % (табл. 1) при експериментальному АА порівняно з контрольними величинами. Одержані дані свідчать про стимуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів.

Водночас визначення активності деяких компонентів АОС показало, що за умов форму-

Таблиця 1

Вплив антиоксиданта тіотриазоліну на вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в кістковому мозку при експериментальному алергічному альвеоліті, $M \pm m$, нмоль/мл (г), $n=14$

Форма досліду	ДК	МДА
Інтактні морські свинки, контроль	0,18±0,01	0,21±0,02
Експериментальний алергічний альвеоліт, до лікування	0,49±0,08 P<0,05	0,41±0,04 P<0,05
Після лікування тіотриазоліном	0,24±0,04 P ₁ <0,05	0,29±0,03 P ₁ <0,05

Примітка. У табл.1 і 2: P — вірогідність різниці порівняно з контролем; P₁ — порівняно з групою тварин з АА, які не піддавалися впливу тіотриазоліну (до лікування).



Таблиця 2

Дія тіотріазоліну на активність супероксиддисмутази і каталази у кістковому мозку тварин при експериментальному алергічному альвеоліті, $M \pm m$, од/мг (мл), $n=14$

Форма досліджу	СОД	КТ
Інтактні тварини, контроль	0,41±0,08	3,20±0,33
Експериментальний алергічний альвеоліт, до лікування	0,19±0,01 P<0,05	1,10±0,02 P<0,05
Після лікування тіотріазоліном	0,32±0,03 P ₁ <0,05	2,0±0,3 P ₁ <0,05

вання експериментального АА активність СОД і каталази в кістковому мозку знижується відповідно на 54,4 і 63,9 % проти показників інтактних морських свинок (табл. 2), що дозволяє стверджувати про пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Застосування антиоксиданта тіотріазоліну призвело до зниження утворення продуктів ПОЛ — ДК і МДА відповідно на 51,0 і 28,0 % порівняно з групою морських свинок з експериментальним АА, які не піддавалися впливу цього препарату (див. табл. 1). Разом із тим, антиоксидантна терапія виявила позитивний вплив на активність досліджуваних ферментів АОС (див. табл. 2). Так, активність СОД

зросла на 71,0 %, а показники КТ підвищилися на 72,4 % проти групи тварин з АА, яким не вводився тіотріазолін.

Таким чином, дослідження окремих показників прооксидантно-антиоксидантної системи у кістковому мозку самців за умов формування експериментального АА показало зростання продуктів ПОЛ і зниження ферментів АОС, що свідчить про активізацію прооксидантної та виснаження антиоксидантної систем. Антиоксидантна терапія, яка включала антиоксидант тіотріазолін, спричинила зниження вмісту ДК і МДА та підвищення рівня СОД і КТ у кістковому мозку при АА. Отже, отримані результати дають можливість зробити висновок,

що антиоксидант тіотріазолін чинить коригуючу дію на показники прооксидантно-антиоксидантної системи за умов розвитку експериментального АА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. — К. : Здоров'я, 1989. — С. 170-171.
2. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8-10.
3. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Архив патологии. — 1985. — № 10. — С. 54-61.
4. Регеда М. С. Алергічні захворювання легенів : монографія / М. С. Регеда. — Львів, 2009. — 342 с.
5. Регеда М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт / М. С. Регеда, Ф. И. Щепанський // Лікування та діагностика. — 2005. — № 2. — С. 45-71.
6. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. — 1970. — Vol. 11, N 1. — P. 45-48.
7. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxide dismutase / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, N 5. — P. 657-660.

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 616.34-008.87-053.2

Н. Л. Аряев, Ю. В. Десятская

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Одесский государственный медицинский университет

Биоценоз пищеварительного тракта у новорожденных после рождения находится в процессе формирования [1; 2]. Особое влияние на эти процессы оказывает наличие очагов хронической инфекции у матери ребенка; течение острых и обострение хронических инфекционных заболеваний во время беременности. Гипоксия плода, перинатальная патология, искусственное вскармливание, прием антибактериальных препаратов также приводят к дисбалансу микроорганизмов, принадлежащих к симбиотической микрофлоре, нарушая детоксикационную, пищеварительную, защитную, иммунную и другие ее функции [2; 3]. При нарушении микроэкологии нижних отделов пищеварительного тракта, дефиците бифидофлоры и лактобактерий, беспрепятственном заселении кишечника условно-патогенными и патогенными микроорганизмами возникают условия для снижения общей резистентности организма, нарушаются резорбция и усвоение питательных веществ, появляются клинические признаки различных функциональных нарушений пищеварения (диарея, запор, кишечные колики, метеоризм и др.) [3; 4; 8].

Коррекция биоценоза у новорожденных детей с сочетанной (инфекционный процесс и по-

ражение центральной нервной системы) перинатальной патологией, получающих массивную комплексную медикаментозную терапию, в том числе антибактериальную, является неотъемлемой составной частью их постнатального ведения [4; 7]. Состояние микробиоценоза основных локусов у новорожденных рассматривают как достаточно информативный маркер, отражающий систему адаптационных процессов [5; 7].

Целью нашего исследования стало изучение клинической эффективности и безопасности препарата «Бебинорм» у новорожденных с нарушениями микробиоценоза кишечника.

«Бебинорм» — препарат «НПП «Ариадна»» — содержит *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, полигалактуроновую кислоту, лактулозу. Выпускается в виде капсул. Одна доза содержит не менее $5 \cdot 10^7$ КОЕ/г живых бактерий. Лечебно-профилактические свойства «Бебинорма» обусловлены содержанием бифидо- и лактобактерий, которые в иммобилизованном состоянии обеспечивают высокую локальную колонизацию слизистой оболочки кишечника и являются активными антагонистами широкого спектра условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Высокое содержание бифидо- и лактобактерий

— представителей нормофлоры кишечника ребенка — стимулирует деятельность пищеварительной системы, улучшает обменные процессы, способствует нормализации биоценоза желудочно-кишечного тракта, повышает неспецифическую резистентность организма [4; 6]. Действие бифидо- и лактобактерий усиливается благодаря содержанию в препарате лактулозы, которая, являясь пребиотиком, создает благоприятную среду для роста бифидо- и лактобактерий, что выгодно отличает «Бебинорм» от других препаратов аналогичной направленности [1; 4; 5; 8].

Материалы и методы исследования

Проведено сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах, отобранных методом стратифицированной рандомизации среди 45 новорожденных с перинатальной патологией и находящихся на стационарном лечении в базовом лечебном учреждении кафедры педиатрии № 1 и неонатологии Одесского государственного медицинского университета — отделении патологии новорожденных Одесской областной детской клинической больницы.

Протокол исследования был одобрен комитетом по биоэтике ОДКБ. Родители включен-



ных в исследование детей получили устную информацию обо всех процедурах исследования и дали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование были включены 45 новорожденных детей, рожденных в сроке 37–42 нед., в возрасте 3–7 дней жизни с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (диарейный синдром, запоры, колики, неустойчивый стул, метеоризм), а также проявлениями антибиотик-ассоциированной диареи.

Методом слепой выборки дети разделены на две однородные группы: 1-я основная группа (n=25, 10 мальчиков и 15 девочек) — новорожденные, в базисное комплексное лечение основного заболевания которых была включена биологически активная добавка (БАД) «Бебинорм»; 2-я — контрольная группа (n=20, 10 мальчиков и 10 девочек) — новорожденные, получающие исключительно базисную терапию.

У всех пациентов изучался анамнез (характер течения беременности и родов, наличие хронических заболеваний у матери, тяжесть состояния при рождении), проводилось ежедневное врачебное исследование с оценкой характера вскармливания, показателей физического развития и патологических изменений.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по следующим критериям.

1. Клиническая оценка периода адаптации:

- величина первичной потери массы тела;
- возраст восстановления массы тела при рождении;
- длительность физиологической желтухи;
- время эпителизации пупочной ранки;
- среднесуточная прибавка массы тела.

2. Безопасность и переносимость препарата оценивали по наличию или отсутствию ожидаемых побочных действий — появлению или усилению срыгиваний, метеоризма, измене-

нию частоты и консистенции стула, включая аллергические реакции, случаи индивидуальной непереносимости.

3. Микробиологическое исследование состава (качественное и количественное) микрофлоры кишечника в кале перед назначением БАД «Бебинорм» и через 10 дней от начала его использования.

4. Динамика клинико-лабораторных показателей:

— копрологическое исследование;

— клинические анализы крови и мочи;

— биохимические показатели (общий белок, трансаминазы, электролиты) в сыворотке крови в начале исследования и через 10 дней после его начала.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием стандартного пакета программ Statistica.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентам основной группы пробиотик «Бебинорм» назначался в дозе 0,5 капсулы 1 раз в сутки. Продолжительность курса терапии составляла 10 дней.

Гестационный возраст, весоростовые показатели, характер основной и сопутствующей патологии, объем проводимой в неонатальном периоде комплексной базисной терапии у пациентов группы сравнения соответствовали показателям основной группы.

Основную группу наблюдения составили 25 новорожденных детей, которые родились у женщин с отягощенным анамнезом — хроническая гинекологическая и соматическая патология, эндокринопатии, угроза прерывания и гестозы во время настоящей беременности. Путем операции кесарева сечения родилось 8 детей. После рождения состояние всех детей основной группы было тяжелым из-за асфиксии и церебральной ишемии; 4 ребенка получали респираторную поддержку с помощью ИВЛ.

Основной клинический диагноз у всех детей — церебраль-

ная ишемия 2–3-й степени, причем у 10 (40 %) детей отмечалось сочетание угнетения с элементами возбуждения, у 5 (20 %) — угнетения; у 12 детей, наряду с этим, отмечались вегетовисцеральные нарушения, выражавшиеся в наличии лабильности ЧСС и ЧД, выраженных микроциркуляторных расстройств, диспепсии (срыгивания, парез кишечника, метеоризм, изменение характера стула). У 4 детей установлен диагноз внутриутробной пневмонии. У двоих из них была угроза по генерализации внутриутробной инфекции и развитию сепсиса. У остальных детей первой группы не отмечено инфекционно-воспалительных заболеваний (хотя большинство детей расценивались как имеющие потенциальную угрозу по риску реализации внутриутробного инфицирования и соответственно получали антибактериальную терапию). При поступлении состояние детей было тяжелым. Положительная клиническая динамика — улучшение состояния до средне-тяжелого, уменьшение явлений церебральной депрессии и ликвидация очагов инфекционно-воспалительных заболеваний — отмечалась не раньше 2-й недели жизни. В качестве сопутствующих состояний отмечались конъюнкционная желтуха 1–2-й степени, ЗВУР. Все дети получали базисную терапию (оксигенотерапию, антибактериальную и инфузионную терапию, метаболиты, по показаниям — нейротрофические средства). Восемь (32 %) детей основной группы находилось на смешанном вскармливании (грудное молоко в сочетании с индивидуально подобранной адаптированной молочной смесью), 4 (16 %) ребенка получали искусственное вскармливание в связи с отсутствием грудного молока у матери.

Группу сравнения составляли 20 новорожденных детей, также отобранных методом слепой выборки из контингента пациентов отделения, удовлетворяющих требованиям включения в исследование. В груп-



пе сравнения все дети родились при сроке гестации 37–42 нед. Масса тела составила от 2100 до 3500 г. Как и в основной группе, перинатальный анамнез детей был отягощен (заболевания матери, патология беременности и родов), 6 детей рождены путем операции кесарева сечения, 4 детей получали респираторную поддержку с помощью ИВЛ. Все дети родились в тяжелом состоянии вследствие перенесенной внутриутробной и интранатальной гипоксии. Основной клинический диагноз — церебральная ишемия 2–3-й степени. Характер сопутствующей патологии соответствовал таковому в основной группе. На смешанном вскармливании находилось 6 детей, 6 — на искусственном.

Таким образом, группы сопоставимы по степени зрелости детей, выраженности патологических процессов и характеру вскармливания; сравнимы они также и по особенностям базисной терапии (антибиотики, метаболиты, ферменты, билирубинсвязывающие и желчегонные средства).

В основной группе величина первичной потери массы (%) составила $12,7 \pm 2,2$. На фоне приема БАД «Бебинорм» у большинства детей первичная потеря массы компенсировалась в среднем до $(9,7 \pm 1,2)$ дня жизни. У детей группы сравнения отмечены несколько более поздние темпы восстановления первоначального веса (в среднем до $(14,0 \pm 1,5)$ дня жизни). Эпителизация пупочной ранки у детей основной группы наблюдалась в среднем до $(8,3 \pm 1,7)$ дня жизни, желтуха угасла до $(12,0 \pm 1,5)$ дня жизни, $(10,5 \pm 2,2)$ и $(14,7 \pm 2,5)$ дня — в контрольной. Среднесуточная прибавка массы у детей основной группы составила $(20,2 \pm 2,5)$ г/(кг·сутки) и с учетом тяжести состояния детей расценивалась как удовлетворительная, также как и в группе сравнения — $(15,2 \pm 3,3)$ г/(кг·сутки).

Таким образом, основные показатели периода адаптации были сопоставимы у детей обе-

их групп. Тем не менее, можно отметить более быстрое восстановление первичной массы тела, что свидетельствовало о благоприятном влиянии комплексного лечения, включающего БАД «Бебинорм».

Переносимость пробиотика оценивалась по появлению или усилению срыгиваний, метеоризма, изменению частоты и консистенции стула, а также состоянию кожных покровов. Ни у одного ребенка основной группы не отмечено возникновения аллергических изменений со стороны кожных покровов. Появление срыгиваний (1–4 раза в сутки объемом 3–5 мл) на 1–4-й день от начала использования БАД (как проявление адаптационного синдрома) отмечено у 6 детей основной группы (24 %). Усиление диарейного синдрома (увеличение кратности стула и изменение его консистенции до водянистого), нарастание метеоризма не отмечено ни у одного ребенка основной группы.

До начала использования пробиотика «Бебинорм» у всех детей основной группы отмечались диспептические явления с изменением характера стула: у большинства детей (65,3 %) наблюдался разжиженный стул с примесью слизи, зелени, непереваренных комочков. Подобные изменения стула связаны с ранним возрастом детей, использованием антибактериальной терапии (у 10 детей — двумя препаратами) с первых дней жизни, что создает угрозу развития антибиотикоассоциированной диареи. У 5 детей к моменту назначения пробиотика отмечалась диарея: стул был учащен до 8–10 раз, желтого цвета, имел водянистую консистенцию, кислый запах, «пенистый» характер. Наряду с этим, у 8 детей обнаруживалась примесь слизи в кале. У 4 новорожденных, получавших искусственное вскармливание, отмечались запоры. Стул был только после клизмы, имел плотный однородный характер, желто-зеленоватый цвет с примесью слизи. Наряду с изменением характера стула, у

всех детей основной группы имелись другие проявления диспепсии: метеоризм от выраженной до умеренной интенсивности, вздутие живота, колики. У 6 детей наблюдался синдром срыгивания.

Включение в комплексное лечение БАД «Бебинорм» сопровождалось положительным клиническим эффектом — у большинства детей до 7–9-го дня лечения удалось устранить колики, метеоризм, нормализовать стул. Важно отметить, что использование пробиотика «Бебинорм» не сопровождалось усилением диарейного синдрома.

Клиническая эффективность БАД «Бебинорм» подтверждалась результатами исследования копрологии кала и микробиоценоза толстой кишки.

Копрологические анализы кала были выполнены у всех детей перед назначением пробиотика и после окончания курса терапии. Лишь у 2 детей основной группы исходные анализы были в пределах нормы; у остальных детей (86,5 %) отмечена примесь слизи, эритроциты, лейкоциты, крахмал (внеклеточный и внутриклеточный), значительное количество нейтрального жира. По окончании терапии (до 10–14-го дня жизни) у 16 детей копрологический анализ нормализовался: исчезла слизь, лейкоциты, эритроциты; у 2 детей, получавших искусственное вскармливание, сохранялось умеренное количество нейтрального жира в кале.

Новорожденные группы сравнения также имели диспептические явления: разжиженный стул с примесью слизи, непереваренными комочками наблюдался у 15 детей, у 5 — запоры. В группе сравнения у 7 новорожденных с разжиженным стулом в копрологических анализах на протяжении всего периода исследования сохранялись примесь слизи, лейкоциты, значительное количество нейтрального жира, отмечалась положительная реакция на кровь — 4 детей, у 5 детей определялся внеклеточный крахмал, у 3 — внутри-



клеточный. Нормализация показателей копрологического исследования отмечалась до 17–21-го дня жизни.

У всех детей были выполнены исследования микробного пейзажа кала. При сравнительном анализе до и после проведенного лечения у детей основной группы были обнаружены следующие изменения в микрофлоре кишечника: частота обнаружения бифидобактерий (при уровне разрешения $\geq 10^6$ КОЕ/г) в интестинальной микрофлоре в начале наблюдения составила 25 %. На фоне проводимого лечения происходило достоверное ($P < 0,05$) повышение этого показателя до 97 %. Кроме того, наблюдалось и достоверное увеличение количественного уровня бифидобактерий, среднее количество которых до приема препарата составляло $(9,8 \pm 0,1)$ КОЕ/г исследуемого материала, а через 10 дней после приема препарата повысилось до $(10,7 \pm 0,1)$ КОЕ/г исследуемого материала ($P < 0,05$).

Так же, как и для бифидобактерий, частота обнаружения лактобацилл у детей до лечения была значительно снижена и составляла только 35 %. В дальнейшем на фоне проводимого лечения частота выявления лактобацилл у детей достоверно увеличивалась и составила 82 % ($P < 0,05$). Количественный уровень лактобацилл также имел тенденцию к увеличению — $(5,5 \pm 0,8)$ и $(8,4 \pm 0,3)$ КОЕ/г исследуемого материала до и после лечения соответственно.

Доминирующей группой факультативно-анаэробных бактерий у детей основной группы до лечения были энтерококки, обнаруженные в 85 % случаев в средней концентрации, равной $(9,3 \pm 0,4)$ КОЕ/г исследуемого материала. После лечения частота встречаемости бактерий этой группы не изменялась, однако наблюдалось достоверное снижение их концентрации до $(8,3 \pm 0,1)$ КОЕ/г исследуемого материала ($P < 0,05$).

Энтеробактерии до лечения были обнаружены у 65 % де-

тей основной группы и в основном были представлены бактериями родов *Klebsiella* и *Enterobacter*. Кишечные палочки были обнаружены только у 10 % детей. После лечения наблюдалось достоверное увеличение числа детей, колонизированных кишечными палочками (75 %, $P < 0,05$).

У 2 детей основной группы до лечения из кишечника высеивались синегнойные палочки. После лечения бактерии этого вида не были обнаружены ни у одного пациента.

Использование пробиотика «Бебинорм» не приводило к достоверным изменениям параметров как частоты обнаружения, так и общего количества стафилококков. Однако после лечения в основной группе было выявлено достоверное увеличение числа детей, колонизированных *Staphylococcus aureus* (5 и 45 % соответственно, $P < 0,05$).

На фоне проводимой терапии у детей основной группы выявлена тенденция к снижению частоты колонизации кишечника бактериями рода *Candida*, выражавшаяся в их полном исчезновении, в то время как до лечения эти микроорганизмы были обнаружены у 28 % детей.

В группе сравнения были обнаружены следующие изменения в микрофлоре кишечника: частота обнаружения бифидобактерий в интестинальной микрофлоре в начале наблюдения составила 35 %. На фоне проводимого симптоматического лечения происходило увеличение этого показателя до 75 %, однако изменение количественного уровня бифидобактерий не носило статистически достоверного характера.

Так же, как и у детей основной группы, частота обнаружения лактобацилл у детей группы сравнения до лечения была значительно снижена, составляя только 25 %. На фоне проводимого симптоматического лечения частота выявления лактобацилл достоверно увеличивалась и составила 75 % ($P < 0,05$).

Доминирующей группой факультативно-анаэробных бактерий у детей этой группы до лечения, как и у детей основной группы, были энтерококки, обнаруженные в 100 % случаев в средней концентрации, равной $(9,8 \pm 0,3)$ КОЕ/г исследуемого материала. После лечения не происходило изменения частоты встречаемости бактерий этой группы, однако наблюдалось достоверное снижение их концентрации до $(8,3 \pm 0,1)$ КОЕ/г исследуемого материала ($P < 0,05$).

Энтеробактерии до лечения обнаружены у 50 % детей этой группы и были представлены исключительно бактериями рода *Klebsiella*. Кишечные палочки обнаружены не были. После лечения наблюдалось увеличение числа детей, колонизированных кишечными палочками (50 %). Достоверных изменений в качественном и количественном составе других энтеробактерий выявлено не было.

Как и в основной группе, у одного ребенка группы сравнения до лечения из кишечника высеивались синегнойные палочки. После лечения бактерии этого вида не были обнаружены ни у одного пациента в группе сравнения.

Качественные и количественные параметры колонизации кишечника бактериями рода *Staphylococcus* у детей группы сравнения не претерпевали достоверных изменений. Однако у детей группы сравнения после лечения наблюдалась тенденция к увеличению общего количества стафилококков по сравнению с детьми основной группы — $(5,1 \pm 0,6)$ и $(7,5 \pm 1,2)$ КОЕ/г исследуемого материала соответственно.

На фоне проводимой терапии не было обнаружено статистически значимых изменений частоты встречаемости и в количественном уровне дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

По изменениям в анализах крови в клинических и биохимических показателях существенной разницы между детьми сравниваемых групп не установлено.



Как показали полученные результаты, использование пробиотика «Бебинорм» у новорожденных с сочетанной перинатальной патологией позволило эффективно восстановить баланс кишечной микрофлоры, купировать функциональные нарушения пищеварения, обеспечить благоприятное течение неонатального периода. Терапия хорошо переносилась, случаев аллергических реакций и непереносимости «Бебинорма» не наблюдалось.

Выводы

Проведенное изучение эффективности пробиотика «Бебинорм» в формировании адаптационных механизмов и профилактике функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у новорожденных детей с перинатальной патологией позволили сделать следующие выводы:

1. Препарат «Бебинорм» поддерживает нормальный микробный баланс кишечника на фоне антибиотикотерапии у ново-

рожденных с перинатальной патологией.

2. Включение в терапию препарата «Бебинорм» снижает относительный риск развития антибиотико-ассоциированной диареи у новорожденных, получающих антибиотикотерапию.

3. «Бебинорм» отличается хорошей индивидуальной переносимостью у новорожденных, отсутствием развития побочных эффектов и не препятствует формированию приверженности терапии.

4. Эффективность и безопасность «Бебинорма» позволяют рекомендовать его в качестве лечебно-профилактического средства при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением микробиоценоза кишечника у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аряев Н. Л. Уточнение концепции дисбактериоза кишечника / Н. Л. Аряев // Журнал АМН Украины. — 2006. — Т. 12, № 3. — С. 510-516.

2. Патогенез дисфункций желудочно-кишечного тракта у детей груд-

ного возраста / И. А. Беляева, Г. В. Яцык, И. В. Дворяковский [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2007. — № 4. — С. 4-7.

3. Функциональные состояния основных систем жизнедеятельности организма новорожденных / И. А. Беляева, Г. В. Яцык, Е. П. Бомбардинова, А. А. Степанов // Там же. — 2007. — № 3. — С. 49-54.

4. Діагностика, сучасна фармакотерапія і профілактика кишкового дисбактеріозу у дітей / В. В. Бережний, Н. К. Уніч [та ін.]. — К., 2000. — 36 с.

5. Козько Н. Н. Еубиоз, дисбактериоз, пробиотики / Н. Н. Козько // Лікування та діагностика. — 2001. — № 2. — С. 21-28.

6. Застосування мультикомпонентних пробіотиків у профілактиці та лікуванні мікроекологічних порушень у дітей / В. Д. Отт, Д. С. Яновський [та ін.]. — К., 2001. — 26 с.

7. Поліщук О. І. Нові підходи до оцінки кишкових дисбактеріозів у дітей / О. І. Поліщук // Лабораторна діагностика. — 2000. — № 4. — С. 41-44.

8. Hunter J. O. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics / J. O. Hunter, J. A. Madden // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88 (Suppl. 1). — P. 6-17.

УДК 616-003.96+616.24-002]-053.2

Н. Б. Галіяш

МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТИПУ ЗАГАЛЬНИХ НЕСПЕЦИФІЧНИХ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ Й ЕНДОТОКСЕМІЇ У ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ І ХВОРИХ НА ПНЕВМОНІЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Вступ

Згідно з сучасними дослідженнями, в Україні до 40 % дитячого населення мають порушення адаптаційних можливостей і перебувають у стані передхвороби [1]. Аналіз рівнів і структури захворюваності дітей показує, що перше місце в усіх вікових групах належить хворо-

бам органів дихання (VIII клас) [2; 3]. Дослідження адаптаційних можливостей організму за показниками лейкограми набуває особливої актуальності, оскільки дає змогу оцінювати рівень неспецифічної резистентності, адаптабельності, резерви та рівень здоров'я дитячого організму в цілому [4-6]. Л. Х. Гаркаві і співавтори з'ясували,

що загальною закономірністю фізіологічної адаптації є послідовна зміна її фаз: реакції стресу, тренування, спокійної або підвищеної активації чи переактивації, які проявляються змінами у формулі крові [7]. Втім, залишається остаточно невизначеним взаємозв'язок окремих ланок імунної системи, ендотоксикації з типом загальної не-



специфічної адаптаційної реакції залежно від віку та стану здоров'я дітей.

Мета дослідження — оцінити стан клітинного імунітету та рівня ендогенної інтоксикації залежно від типу загальних неспецифічних адаптаційних реакцій у здорових дітей і хворих на пневмонію різних вікових груп та виявити можливості їх практичного застосування.

Матеріали та методи дослідження

В амбулаторно-поліклінічних умовах обстежено 171 дитину віком 4–12 років (середній вік — $6,6 \pm 0,2$ року) без гострих або хронічних захворювань. Група порівняння — 32 дитини відповідного віку з пневмонією, які лікувались у пульмонологічному відділенні ТОДКЛ. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції (ЗНАР): стрес, тренування, спокійної або підвищеної активації чи переактивації — оцінювали за лейкоцитарною формулою крові (за Л. Х. Гаркаві і співавторами) [7]. Рівень реактивності визначали за ознаками напруженості (зміна відносного вмісту еозинофілів, моноцитів і паличкоядерних, кількості лейкоцитів).

Вивчення якісних показників клітинного імунітету проводилося шляхом визначення кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD22^+$) у венозній крові методом непрямой імуофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл (НВЛ «Гранум», Харків). Показники ендогенної інтоксикації визначали колориметричним методом за вмістом молекул середньої маси (МСМ) згідно з методикою Н. І. Габрієляна і Е. Р. Левицького (1984) й еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) за методом А. А. Тогабаєва (1988).

Отриманий цифровий матеріал був опрацьований за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Оцінку вірогідності отриманих результатів здійснили за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Задля кращого виявлення чутливості ЗНАР, 38 (22,2 %) дітей основної групи виділили як групу здорових, оскільки вони не мали відхилень за всіма ознаками здоров'я, не хворіли на момент спостереження і не мали або мали незначні морфологічні відхилення. У 133 (77,8 %) дітей основної групи дослідження виявлено функціональні і/або деякі морфологічні відхилення, що дало нам змогу класифікувати їх як «практично здорових». Серед них дослідження виявило хронічну ЛОР-патологію у 105 (78,9 %) дітей, у 58 (43,9 %) — функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, у 42 (31,6 %) — морфологічні зміни кісток і сполучної тканини, у 40 (30,4 %) і 8 (5,8 %) — відповідно функціональні розлади системи кровообігу та крові, у 29 (21,6 %) — дитячу хірургічну патологію. У 105 (61,4 %) з них діагностувалися поліморбідні стани.

У здорових дітей дошкільного віку здебільшого виявлялися ЗНАР підвищеної активації та тренування без проявів напруження, ЗНАР підвищеної активації та переактивації у практично здорових дітей (табл. 1). У

групі молодших школярів переважаючими були ЗНАР активації та тренування, причому у більшості здорових реєструвалася саме ЗНАР спокійної активації, а в практично здорових — підвищеної активації. У віковій групі 10–12 років виявлялися такі ж ЗНАР, але у здорових дітей домінувала реакція тренування, що розглядається як фізіологічна для дорослих [6].

Серед усіх обстежених відмічались несуттєві ознаки напруженості лейкоцитарної формули і задовільне самопочуття дітей I групи, що свідчило про високий рівень реактивності їх організму, тимчасом як серед практично здорових частіше виявлялися ознаки напруженості, що вказувало на розвиток ЗНАР на низьких рівнях реактивності, що є неспецифічною основою розвитку патологічного стану.

До лікування у дітей з пневмонією найчастіше виявлялися ЗНАР стресу та тренування (див. табл. 1). Стрес-реакція виявлялась у половини хворих (50,0 %). Отже, виникнення патологічного процесу в органах дихання можна розглядати як нездатність адаптаційних механізмів протидіяти несприятливим факторам зовнішнього та внутрішнього середовища. Із

Таблиця 1

Поширеність реакцій адаптації у дітей залежно від віку та рівня здоров'я, абс. (%)

Розподіл дітей за віком і рівнем здоров'я	Тип ЗНАР				
	Стрес	Тренування	Спокійна активація	Підвищена активація	Переактивація
4–6 років, n=101 здорові, n=17 практично здорові, n=84	0 (0) 0 (0)	3 (17,6) 8 (9,5)	1 (5,9) 9 (10,7)	11 (64,7) 43 (51,2)	2 (11,8) 24 (28,6)
7–9 років, n=34 здорові, n=10 практично здорові, n=24	0 (0) 0 (0)	2 (20) 7 (29,2)	5 (50) 5 (20,8)	2 (20) 11 (45,8)	1 (10) 1 (4,2)
10–12 років, n=36 здорові, n=11 практично здорові, n=25	0 (0) 1 (4,0)	5 (45,4) 4 (16,0)	3 (27,3) 6 (24,0)	2 (18,2) 12 (48,0)	1 (9,1) 2 (8,0)
4–12 років, n=32 з пневмонією	16 (50,0)	12 (37,4)	2 (6,3)	2 (6,3)	0 (0)



Показники клітинного імунітету залежно від типу загальних неспецифічних адаптаційних реакцій і стану здоров'я дітей

Розподіл дітей за типом ЗНАР і станом здоров'я	Досліджуваний показник, M±m						
	Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	CD3+, %	CD4+, %	CD8+, %	CD4+/CD8+	CD22+, %	CD16+, %
Стрес-реакція здорові, n=1 з пневмонією, n=16	7,8 8,2±0,6	46 37,5±0,3**	32 24,3±0,2**	14 11,7±0,2**	2,3 2,6±0,1	12 11,2±0,2	11 10,7±0,3
Тренування здорові, n=7 з пневмонією, n=12	6,3±0,1 7,5±0,5	54,3±1,1 39,3±0,4*	29,5±0,2** 26,8±0,3*	15,0±0,1 11,9±0,2*	2,1±0,1 2,4±0,1	9,8±0,1 10,9±0,2	13,0±0,4 11,2±0,2
Спокійна активація здорові, n=6 з пневмонією, n=2	5,98±0,10 6,3±0,1	51,8±1,5 40,2±0,1*	31,7±0,5 27,3±0,1	14,3±0,4 12,2±0,1	2,1±0,1 2,3±0,1	10,8±0,1 10,3±0,1	13,5±0,4 11,5±0,1
Підвищена активація здорові, n=14 з пневмонією, n=2	6,19±0,10 7,0±0,1	47,7±0,6 40,6±0,1*	30,0±0,2 27,0±0,1	12,3±0,1 13,0±0,1	2,4±0,1 2,4±0,1	10,7±0,1 10,7±0,1	11,7±0,2 11,7±0,1
Переактивація здорові, n=4 з пневмонією, n=0	4,58±0,10 —	42,0±1,3 —	35,3±0,5 —	12,8±0,5 —	2,3±0,1 —	9,0±0,6 —	11,5±0,7 —

Примітка. * — статистично значуща розбіжність ($P < 0,05$) порівняно з показниками здорових дітей; ** — статистично значуща розбіжність ($P < 0,05$) порівняно зі ЗНАР підвищеної активації.

реакцією тренування надійшли до стаціонару 12 (37,4 %) хворих на пневмонію. Відповідь організму на гостре запалення легеневої тканини у цих пацієнтів була недостатньою: жодне середнє значення показників периферійної крові (крім ШОЕ) не відрізнялося від норми.

Середні показники вмісту Т-лімфоцитів CD3+, що є основними ефекторами клітинного імунітету, при різних типах ЗНАР у здорових дітей коливалися в межах референтних значень (табл. 2). У хворих на пневмонію вони були вірогідно знижені ($P < 0,05$) і були найнижчими за стрес-реакції — (37,5±0,3) %.

При аналізі стану процесів імунорегуляції за субпопуляціями Т-лімфоцитів у здорових дітей найвищу хелперну активність зареєстровано при ЗНАР переактивації, що демонструє посилення клітинних реакцій імунної системи (див. табл. 2). При інших типах адаптаційних реакцій вміст CD4+ клітин коливався в межах норми, що свідчить про фізіологічні процеси проліферації та трансформації лімфоцитів. У хворих на пневмонію дітей виявлено зниження рівня цих клітин, яке

було найпомітнішим при стрес-реакції (24,3±0,2) %.

Рівень CD8+ лімфоцитів у групі здорових коливався від (12,3±0,1) % за ЗНАР підвищеної активації до (15,0±0,1) % за тренування. У хворих дітей активність супресорів була знижена за стрес-реакції — (11,7±0,2) % та тренування — (11,9±0,2) %.

Кількість ПК-клітин (CD16+) у групі здорових дітей була в межах референтних значень, коливаючись від (11,5±0,7) % за ЗНАР переактивації до (13,5±0,4) % за спокійної активації. У дітей з пневмонією їх рівень був у межах від (10,7±0,3) % за стрес-реакції до (11,7±0,1) % за підвищеної активації.

Відносний вміст В-лімфоцитів (CD22+) коливався в межах норми і був найменшим за ЗНАР переактивації у здорових — (9,0±0,6) %, найвищим — у дітей з пневмонією при стрес-реакції — (11,2±0,2) %.

Середні значення показників ендogenous інтоксикації в групі здорових дітей були в межах референтних значень. Констатовано їх вищий рівень за ЗНАР стресу, тренування і переактивації, вірогідно нижчими вони

були за активації (табл. 3). У дітей з пневмоніями середні значення МСМ-1 і МСМ-2 були підвищені в 1,5 та в 1,3 рази відповідно, порівняно зі здоровими. Реєструвалося зниження рівня ендogenous інтоксикації від стрес-реакції (МСМ-1 (531,2±2,1) і МСМ-2 (218,4±±2,5), ЕІІ (69,6±0,8)) до підвищеної активації (МСМ-1 (503,4±±1,1) і МСМ-2 (163,2±0,8), ЕІІ (38,1±0,1)). Це свідчить, що перехід до видужання при ефективному лікуванні відбувається на фоні переходу стресу в антистресорні реакції — в реакцію активації через тренування.

Висновки

1. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції відображають гетерогенність адаптаційних процесів у дітей, що можна використовувати як для ранньої діагностики донозологічних станів, так і для визначення потреби в диференційованій корекції порушень, у тому числі імунного гомеостазу та прогнозування перебігу захворювань.

2. У дітей з пневмоніями переважали адаптаційні реакції стресу (50,0 %) та тренування (37,4 %), що супроводжувало-



Таблиця 3

**Показники ендогенної інтоксикації
залежно від типу загальних неспецифічних
адаптаційних реакцій і стану здоров'я дітей, ум. од.**

Розподіл дітей за типом ЗНАР і станом здоров'я	Досліджуваний показник, М±m		
	MCM-1, λ=254	MCM-2, λ=280	EII
Стрес-реакція здорові, n=1 з пневмонією, n=16	343,2 531,2±2,1*	162,4 218,4±2,5*	31,2 69,6±0,8*
Тренування здорові, n=7 з пневмонією, n=12	334,1±2,3 525,4±1,6*	150,9±1,2 197,3±1,5*	30,4±0,9 56,4±0,3*
Спокійна активація здорові, n=6 з пневмонією, n=2	328,0±3,2** 527,3±2,1*	148,4±2,1** 201,1±1,9*	30,2±0,7 53,2±0,1*
Підвищена активація здорові, n=14 з пневмонією, n=2	331,0±3,5** 503,4±1,1*. **	148,2±1,8 163,2±0,8*. **	28,7±0,5 38,1±0,1*
Переактивація здорові, n=4 з пневмонією, n=0	341,4±0,7 —	149,6±0,5 —	29,3±0,3 —

Примітка. * — статистично значуща розбіжність (P<0,05) порівняно з показниками здорових дітей; ** — статистично значуща розбіжність (P<0,05) порівняно зі стрес-реакцією.

ся недостатністю Т-клітинної ланки імунітету та підвищенням рівня ендогенної інтоксикації.

3. Попереднє визначення типу ЗНАР дозволяє виявити контингент ризику несприятливого перебігу пневмонії шляхом діагностики адаптаційних реакцій стресу і тренування чи розвитку переактивації.

Слід вважати **перспективним** продовження дослідження

імунного статусу у взаємозв'язку з визначенням адаптаційних реакцій і поглибленим вивченням функціонально-морфологічних особливостей лімфоцитів як основних ефекторів клітинного імунітету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Імунологічний статус здорових дітей молодшого шкільного віку з синдромом дезадаптації до шкільних на-

вантажень та його корекція / Л. В. Квашина, В. П. Родіонов, Ю. А. Маковкіна, К. В. Несвітайлова // Перинатологія та педіатрія. — 2003. — № 4. — С. 114.

2. Торбін В. Ф. Стан здоров'я дитячого населення та підлітків Львівської області / В. Ф. Торбін, М. К. Хобзей // AML. — 2008. — № 3 (XIV). — С. 83-89.

3. Жигарева Н. С. Фактори, формуючі здоров'я учасників початкової школи на сучасному етапі / Н. С. Жигарева // I Конгрес Російського товариства школярської та університетської медицини та здоров'я. — М.: Изд. НЦЗД РАМН, 2008. — С. 65-66.

4. Вплив чинників навколишнього середовища міст України на формування імунного статусу дитячого населення / А. М. Сердюк, О. І. Винарська, І. О. Черниченко [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — 2000. — № 3. — С. 2-5.

5. Андрущук А. О. Оцінювання стану здоров'я дітей з урахуванням показників адаптації організму / А. О. Андрущук, А. Д. Барзилович // Медицина транспорту України. — 2005. — № 1 (13). — С. 74-78.

6. Цодікова О. А. Характеристика імунного гомеостазу дітей залежно від рівня неспецифічної резистентності та типу адаптаційних реакцій / О. А. Цодікова // Буковинський медичний вісник. — 2005. — Т. 9, № 4. — С. 60-65.

7. Гаркави Л. Х. Сигнальные показатели антистрессорных адаптационных реакций и стресса у детей / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко // Педиатрия. — 1996. — № 5. — С. 107-109.

8. Иммунология и аллергология: стандарты диагностики и лечения. — М., 2001. — 210 с.

УДК 616.36-002.2-008.93-055.26

О. Є. Іванникова

СТАН ГЛУТАТИОНОВОЇ ПРОТИПЕРЕКИСНОЇ СИСТЕМИ Й ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗУ У ВАГІТНИХ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Одеський державний медичний університет

Актуальність проблеми хронічного гепатиту С (ХГС) сьогодні визначається широким розповсюдженням цього захворювання: фактично можна го-

ворити про пандемію гепатиту С, яка за своїми масштабами та кількістю інфікованих осіб у 5 разів переважає розповсюдження ВІЛ-інфекції. До того ж,

вірус гепатиту С (HCV) значно частіше, ніж інші віруси гепатитів, є причиною виникнення хронічного гепатиту, цирозу печінки, на підставі якого розви-



вається первинна гепатоцелюлярна карцинома [5; 8; 10].

Питанням патогенезу ХГС присвячено багато різноманітних досліджень, що свідчить про важливість цієї проблеми, неоднозначність поглядів учених на основні механізми ушкодження печінкових клітин. Важливу роль у процесах ушкодження гепатоцитів і фіброзоутворення в печінці відіграють активність реакцій перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і функціональна здатність антиоксидантної системи (АОС).

Система антиоксидантного захисту організму протистоїть ушкодуючій дії продуктів ПОЛ. Важливим її компонентом є глутатіонова протиперекисна система, дія якої спрямована на нейтралізацію агресії надлишкових перекисів, органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів. Інгібуючий потенціал АОС має компенсаторно-приспосувальну спрямованість [2; 4; 6; 11; 12]. Оцінка стану цієї системи організму людини дає можливість судити про ефективність адаптаційних реакцій у печінковій паренхимі до ушкодуючої дії вірусів.

Імунний захист також забезпечує нейтралізацію та виділення з організму різних речовин — як чужорідних ксенобіотиків, так й ендогенних токсичних сполук. Важливою складовою протівірусного захисту є система інтерферону (IFN). Відомо, що система IFN залучається до активного протівірусного захисту вже через кілька годин після втручання патогену. Порушення будь-якого з цих механізмів призводить до дефектного функціонування всієї імунної системи та проявляється неможливістю реалізації її численних ефектів [1; 7; 9; 13].

Слід зазначити, що активність АОС, інтерфероногенезу у вагітних із ХГС до цього часу не досліджувалася, тому вивчення цього питання, на наш погляд, є перспективним напрямком, що дозволить розкрити особли-

вості функціонування глутатіонової редокс-системи та системи IFN при ХГС у вагітних і розробити шляхи їх корекції.

Мета роботи — з'ясувати показники АОС, системи інтерферону у вагітних, хворих на хронічний гепатит С.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 97 жінок репродуктивного віку у II–III триместрі вагітності. У сироватці крові 65 вагітних знайдені маркери ХГС: aHCV, aHCV IgG, aHCV IgM, RNA HCV. У 32 вагітних сироваткові маркери вірусних гепатитів відзначені не були — контрольна група.

У всіх вагітних проводили дослідження загального аналізу крові, визначали концентрацію загального білірубину і його фракцій, загального білка і його фракцій, активність АлАТ, АсАТ, показник тимолової проби. Також враховували результати ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

У ході проведення дослідження вагітні з ХГС розподілені на дві групи, згідно з Лос-Анджелеською класифікацією гастроентерологів, залежно від активності АлАТ:

I група — 33 жінки, в яких встановлена слабо виражена активність гепатиту (показник АлАТ не перевищував 3 норм і в середньому дорівнював $(1,58 \pm 0,23)$ ммоль/(г·л));

II група — 32 жінки, в яких встановлена помірно виражена активність гепатиту (підвищення активності АлАТ у 3–10 разів, середній показник становив $(4,79 \pm 0,26)$ ммоль/(г·л)).

З метою визначення стану глутатіонової протиперекисної системи у сироватці крові й еритроцитах усіх вагітних вивчали концентрацію відновленого глутатіону (G-SH) і активність глутатіонредуктази (ГР).

Вміст G-SH досліджували за методом Ф. Є. Путиліної [3], який ґрунтується на тому, що

глутатіон реагує з надлишком алоксану. У результаті такої реакції утворюється сполука, що має максимум поглинання при довжині хвилі 305 нм. Умовно така речовина має назву «Алоксан-305». Кількість утвореного комплексу «Алоксан-305» прямо пропорційна вмісту G-SH у пробі.

Активність ГР вивчали згідно з методом, описаним Ф. Є. Путиліною і С. Д. Зоїдзе [3], принцип якого ґрунтується на здатності цього ферменту каталізувати реакцію відновлення окисненого глутатіону з використанням як відновлювального еквівалента НАДФ·H₂.

Для визначення концентрації сироваткового IFN, IFN- α й IFN- γ використовували проточну лазерну цитометрію з застосуванням парамагнітних частинок. Дослідження здійснювали на проточному лазерному цитофлюорометрі FACS Calibur™ System (виробник Becton Dickinson), користуючись тест-системами виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica + for Windows на персональному комп'ютері Intel Celeron 2300.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень у вагітних із ХГС встановлені певні зміни показників АОС (G-SH і ГР), виразність яких залежала від ступеня активності запального процесу в печінці (табл. 1). Так, у сироватці крові концентрація G-SH зменшувалася в 1,7 разу у вагітних із слабо та в 2,1 разу у вагітних із помірно вираженою активністю ХГС порівняно із здоровими вагітними ($P < 0,05$). Кратність зниження вмісту відновлених еквівалентів глутатіону в еритроцитах вагітних становила відповідно 1,5 і 2,2 ($P < 0,05$).

Активність ГР також суттєво знижувалася у крові вагітних із ХГС (див. табл. 1). Так, у групі вагітних із підвищенням актив-



**Концентрація відновленого глутатіону
й активність глутатіонредуктази
у сироватці крові й еритроцитах вагітних, М±m**

Показники	Здорові вагітні, n = 32	Вагітні з ХГС	
		слабко виражена активність, n = 33	помірно виражена активність, n = 32
G-SH			
Сироватка, мг/мл	80,14±5,83	63,21±3,24*	133,57±8,69*
Еритроцити, мг/мл завису	402,08±10,31	268,35±8,47*	184,56±7,63*
ГР			
Сироватка, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв на 1 г білка	33,78±1,09	22,63±1,18*	17,48±1,27*
Еритроцити, нмоль НАДФ·Н ₂ /хв на 1 г Hb	226,31±7,82	185,74±8,21*	161,92±7,38*

Примітка. У табл. 1 і 2: * — вірогідна різниця порівняно з показниками здорових вагітних (P<0,05).

ності АлАТ до 3 норм спостерігалось незначне пригнічення активності ГР (в 1,5 рази в сироватці та в 1,2 рази в еритроцитах крові порівняно зі здоровими вагітними (P<0,05)). Найнижчий показник ГР зареєстровано у хворих із помірно вираженою активністю гепатиту, за умов активації АлАТ від 3 до 10 разів. У таких вагітних середнє значення активності ГР дорівнювало (17,48±1,27) нмоль НАДФ·Н₂/хв на 1 г білка в сироватці крові та (161,92±7,38) нмоль НАДФ·Н₂/хв на 1 г Hb. Такі цифри були відповідно в 1,9 і в 1,4 рази нижчими, ніж у здорових вагітних (P<0,05).

Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією G-SH і активністю АлАТ (r = -0,883), активністю ГР і АлАТ (r = -0,913). Такий характер зв'язку свідчить про виникнення функціональної недостатності АОС у вагітних із ХГС, яка поглиблюється разом із збільшенням активності патологічного процесу в печінці.

Таким чином, втручання HCV в організм вагітних призводить до зниження функціональної здатності системи глутатіону, яка вже не може протистояти ушкоджуючій дії надлишкових продуктів пероксидації. Ступінь виразності таких негативних змін збільшується разом із підвищенням активності ХГС і проявляється значним зменшенням концентрації відновлених еквівалентів глутатіону та низькою активністю ферменту ГР.

При проведенні дослідження показників системи інтерферону встановлено, що кількість сироваткового IFN у вагітних із слабко і помірно вираженою активністю ХГС коливалася в межах фізіологічних величин (P>0,05).

Суттєво змінився вміст IFN-α й IFN-γ. Як видно з табл. 2, рівень IFN-α й IFN-γ поступово зменшувався у міру зростання активності ХГС. Так, у вагітних з активацією ферменту АлАТ до 3 норм вміст IFN-α знижувався у 1,9 разу, а IFN-γ — в

1,8 разу порівняно зі здоровими вагітними (P<0,05). У групі жінок, у яких відзначено збільшення активності АлАТ від 32 до 10 разів, кількість IFN-α була в 1,8, а IFN-γ в 2,9 разу меншою за відповідні фізіологічні показники (P<0,05).

Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між показником АлАТ та IFN-α (r = -0,853), АлАТ та IFN-γ (r = -0,893). При проведенні кореляційного аналізу між вмістом відновленого глутатіону в сироватці крові та здатністю лімфоцитів синтезувати IFN-α й IFN-γ встановлено прямий кореляційний зв'язок (r = 0,983 в обох випадках), сила якого розцінювалася як виражена. Отже, прогресуюча недостатність у системі антиок-

сидантного захисту організму хворих на ХГС супроводжується зростаючою недостатністю в системі інтерферону та поглибленням патологічного процесу в печінці.

Таким чином, встановлений кореляційний зв'язок між антиоксидантною та імунною системами, зокрема системою інтерферону, дає можливість уявити механізм регуляції цих систем в умовах дії чужорідного патогену (HCV) таким чином: проникнення та подальша реплікація HCV сприяють індукції реакцій ВРО, розвивається функціональна недостатність АОС. Ця система втрачає здатність протистояти та нейтралізувати активні форми кисню (у хворих на ХГС із вираженою активніс-

Таблиця 2

**Вміст сироваткового IFN,
здатність лімфоцитів до продукції IFN-α й IFN-γ
у вагітних із ХГС залежно від активності гепатиту, М±m**

Показники	Здорові вагітні, n = 32	Вагітні з ХГС	
		слабко виражена активність, n = 33	помірно виражена активність, n = 32
Сироватковий IFN, ОД/мл	2,08±0,84	2,01±0,59	1,67±0,42
IFN-α, пг/мл	20,35±1,13	10,47±1,31*	7,25±0,36*
IFN-γ, пг/мл	16,41±1,25	8,87±0,53*	5,71±0,42*



тю гепатиту). Відбувається порушення перебігу основних внутрішньоклітинних процесів, що призводить до дефектності функціонування клітин, у тому числі тих, які повинні відповідати синтезом IFN на проникнення чужорідного патогену. Описані зміни можуть бути причиною прогресування ХГС, розвитку цирозу печінки.

Висновки

1. У вагітних, хворих на ХГС, спостерігається залежно від ступеня активності гепатиту зниження функціональної активності глутатіонової протиперекисної системи.

2. Зниження активності системи глутатіону супроводжується зменшенням інтерферогенезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с.

2. Заїчко Н. В. Вплив глутатіону та його дисульфідів на стан тромбоцитарної ланки системи гемостазу / Н. В. Заїчко // Медична хімія. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 97-101.

3. Методы биохимических исследований / под ред. М. И. Прохоровой. — Л. : ЛГУ, 1982. — 278 с.

4. Нагоев Б. С. Роль системы антиоксидантной защиты организма в патогенезе острых вирусных гепатитов / Б. С. Нагоев, М. Р. Иванова // Терапевтический архив. — 2003. — № 11. — С. 15-17.

5. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / А. Л. Гураль, В. Ф. Марієвський, Т. А. Сергеева [та ін.] // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 3. — С. 23-31.

6. Скворцов В. В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В. В. Скворцов // Гепатология. — 2003. — № 3. — С. 7-13.

7. Спивак Н. Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко. — К. : Фитосоциентр, 2002. — 164 с.

8. Состояние антиоксидантной защиты у больных хроническими вирусными микст гепатитами / Ф. И. Иноятова, Г. З. Иногамова, Н. К. Валиева,

С. А. Ашурова // Детские инфекции. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 23-26.

9. Тутельян А. В. Разработка системы оценки иммуотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе анализа взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты / А. В. Тутельян // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 289-299.

10. Харченко Н. В. Вільнорадикальне окислення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити / Н. В. Харченко // Гастроентерологія. — 2001. — Вип. 32. — С. 504-509.

11. Meyer A. J. Glutathione homeostasis and redox-regulation by sulfhydryl groups / A. J. Meyer, H. Rudiger // Photosynthesis Research. — 2006. — Vol. 86 (3). — P. 435.

12. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease / F. J. Romero, F. Bosch-Morell, M. J. Romero [et al.] // Environ. Health Perspect. — 1998. — Vol. 106 (Suppl. 5). — P. 1229-1234.

13. Oppenheim J. Cytokine Reference / J. Oppenheim, M. Feidman. — London : Academic Press, 2000. — 2015 p.

УДК 618.145-007.415-085.256-06:618.33

О. М. Каланжова

ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ПЛОДА У ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРЕДГРАВІДАРНЕ ЛІКУВАННЯ ЗОВНІШНЬОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

Одеський державний медичний університет

Проблемі адекватної діагностики функціонального стану внутрішньоутробного плода протягом останніх десятиліть присвячено достатню кількість публікацій. Актуальність цього питання зумовлена, перш за все, доведеним значенням перебігу антенатального періоду на подальший стан і розвиток новонародженого [1; 2]. Деякі автори у своїх роботах звертають увагу на особливе значення функціональної характеристики внутрішньоутробного пло-

да у жінок, вагітність яких настала та розвивається на фоні генітального ендометріозу (ГЕ) [2; 3; 5]. Сучасні дослідники акцентують увагу не лише на такому провідному ускладненні ГЕ, як безплідність, але й на порушенні функцій основних регуляторних систем жіночого організму як наслідку негативно впливу ендометріїдної хвороби. Зазначене є підґрунтям для подальшого формування у пацієнток, пролікованих із приводу ГЕ, так званого синдрому

гестаційної дизадаптації [4–8]. Наслідком відсутності адекватного забезпечення організмом матері перебігу вагітності на фоні ГЕ стає надто висока вразливість саме фетоплацентарної системи через дію негативних факторів ендоекзогенного походження. Фетоплацентарна система весь час перебуває у стані інтенсивного розвитку та формування [2; 3].

Доцільність досліджень у обраному напрямку пояснюється надзвичайно нечисленними і



неоднозначними донині даними літератури щодо питання функціональної характеристики внутрішньоутробного плода у жінок із ГЕ в анамнезі.

Метою роботи було визначення особливостей функціонального стану внутрішньоутробного плода у жінок, які перенесли передгравідарне лікування зовнішнього генітально-ендометріозу (ЗГЕ).

Матеріали та методи дослідження

Згідно з вищезазначеною метою, було проведено обстеження 90 жінок у терміні вагітності 37–42 тиж. Усі досліджувані народжували вперше одним плодом у головному передлежанні. Вади розвитку та дія препаратів, які впливають на стан плода і частоту його серцевого ритму, було виключено. З досліджуваних 60 вагітних мали ЗГЕ в анамнезі — основна група (ОГ), а 30 здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності утворювали контрольну групу (КГ). У ОГ, згідно з класифікацією Американської асоціації фертильності (P-AFS, 1997), було виділено дві підгрупи: 30 жінок із ЗГЕ I та II ступеня тяжкості (1-ОГ) і 30 жінок із ЗГЕ III та IV ступеня (2-ОГ). Групи були порівнюваними за основними медико-соціальними показниками, але розрізнялися за

показниками тривалості безплідності та методу передгравідарного лікування ЗГЕ. Пацієнтки 1-ОГ хворіли на ендометріоз до 5 років, вагітність у них настала протягом 1-го року після виключно хірургічного лікування з використанням малоінвазивних оперативних технологій. Пацієнтки 2-ОГ знали про своє захворювання більше 5 років, вагітність у них настала після двохетапного комбінованого лікування, яке полягало у поєднанні гормонотерапії з лапароскопічними хірургічними технологіями [7–12].

Вивчення функціонального стану внутрішньоутробного плода проводилося за допомогою використання кардіотокографічних та ехографічних методів дослідження [13; 14]. Для стандартизації умов обстеження вагітних його виконували в один і той же час дня (від 10 до 12-ї години), через 2 год після їди та перед застосуванням медикаментозних препаратів. Кардіотокографічне (КТГ) дослідження проводили за допомогою фетального біомонітора Hewlett Packard JS20 (Німеччина) безпосередньо перед або після закінчення ультразвукового сканування тривалістю 30 хв у положенні жінки на лівому боці. Запис КТГ здійснювали протягом 20 хв на стрічці, що

рухалася зі швидкістю 1 см/хв, оцінювали показники за шкалою Фішера [13]. Ехографію проводили за допомогою апарата “Sonoline Elegra” (Японія), що працює в режимі реального масштабу часу. Внутрішньоутробний стан плода вивчали шляхом визначення основних складових параметрів біофізичного профілю плода (БПГ).

Отримані результати статистично обробляли, використовували критерій Стьюдента і визначали мінімальний (досягнутий) рівень значущості (P). Різницю між показниками вважали статистично значущою при P<0,05 [15].

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані дані про функціональний стан плода досліджуваних вагітних подані у вигляді таблиць. Загалом показники КТГ у пацієнток із тяжкими формами ЗГЕ відрізнялися від таких у жінок з легким перебігом захворювання, хоча перебували у межах нормативних значень (табл. 1). Так, базальний ритм у КГ дорівнював у середньому (142,30±2,72) уд./хв, при цьому в 1-ОГ та 2-ОГ — (152,27±4,21) і (167,34±3,52) уд./хв відповідно, P<0,05. Вірогідно вищі середні показники базального ритму у плодів пацієнток ОГ були зумовлені більшою кіль-

Таблиця 1

Середні показники кардіотокограми плода у вагітних контрольної й основної груп, M±m

Показник	КГ	1-ОГ	2-ОГ
Базальний ритм, уд./хв	142,30±2,72	152,27±4,21*	167,34±3,52*, **
Амплітуда миттєвих осциляцій, уд./хв	8,02±0,40	8,20±0,54	7,96±0,76
Частота миттєвих осциляцій за 1 хв	5,4±0,3	4,40±0,53	3,66±0,63*
Кількість акцелерацій за 20 хв	7,9±0,2	4,70±0,42*	2,69±0,12*, **
Амплітуда акцелерацій, уд./хв	25,2±0,5	24,62±0,35	18,30±0,34*, **
Тривалість акцелерацій, с	36,60±0,44	34,07±0,37	27,68±0,53*, **
Кількість децелерацій за 20 хв	1,66±0,22	2,74±0,14*	4,87±0,74*, **
Глибина децелерацій, уд./хв	21,76±1,52	23,16±1,32	27,41±1,42*, **
Тривалість децелерацій, с	19,96±2,18	26,83±2,31*	33,26±2,92*, **
Кількість рухів плода за 20 хв	8,1±0,3	7,20±0,35*	12,30±0,21*, **
Оцінка КТГ за А. Krebs і співавт., бали	8,57±0,48	7,31±0,23*	6,75±0,21*, **

Примітка. У табл. 1 і 2: * — розбіжності вірогідні порівняно з КГ (P<0,05); ** — P<0,05 між 1-ОГ і 2-ОГ.



кістю КТГ із базальною тахікардією плода (вище від 170 уд./хв), що може вказувати на активацію його компенсаторних можливостей або внутрішньоутробне страждання.

Амплітуда миттєвих осциляцій у групах дослідження суттєво не розрізнялася. Деякі інші взаємозв'язки виявлені між показниками частоти миттєвих осциляцій у порівнюваних групах. Так, частота миттєвих осциляцій у КГ і 1-ОГ вірогідно не розрізнялася ($5,4 \pm 0,3$ за 1 хв і $4,40 \pm 0,53$ за 1 хв), а у пацієнток 2-ОГ була вірогідно нижчою ($3,66 \pm 0,63$ за 1 хв), ніж у контрольній групі. Враховуючи, що повільні щохвилинні коливання базального ритму виникають внаслідок чергування тону симпатичної та парасимпатичної вегетативної нервової системи, вірогідно нижчу частоту миттєвих осциляцій у плодів пацієнток 2-ОГ можна розглядати як наслідок порушень регуляції вегетативного тону, зумовлених несприятливими змінами у фетоплацентарному комплексі.

Виявлені оптимальні середні показники частоти акцелерацій серцебиття плодів у жінок КГ ($7,9 \pm 0,2$ за 20 хв) і вірогідно нижчі показники в 1-ОГ і 2-ОГ ($4,70 \pm 0,42$ і $2,69 \pm 0,12$ за 20 хв відповідно, $P < 0,05$). Такі параметри КТГ, як амплітуда акцелерацій і середня їх тривалість між пацієнтками КГ і 1-ОГ статистично не відрізнялися — ($25,2 \pm 0,5$) і ($24,62 \pm 0,35$) уд./хв і ($36,60 \pm 0,44$) і ($34,07 \pm 0,37$) с відповідно, $P > 0,05$. Проте у жінок 2-ОГ зазначені показники були нижчими: амплітуда акцелерацій — ($18,30 \pm 0,34$) уд./хв і тривалість акцелерацій — ($27,68 \pm 0,53$) с ($P < 0,05$). Враховуючи те, що акцелерації відображають компенсаторні можливості організму плода, можна вважати, що зменшення їх кількості, амплітуди і тривалості вказує на зниження таких можливостей у плодів жінок ОГ.

Середня кількість децелерацій серцевих скорочень плода у жінок КГ становила $1,66 \pm 0,22$ за 20 хв, а їх тривалість — ($19,96 \pm 2,18$) с. Для серцевої діяльності плодів жінок 1-ОГ була характерною вірогідно більша кількість децелерацій ($2,74 \pm 0,14$ за 20 хв) та їх тривалість ($(26,83 \pm 2,31)$ с, $P < 0,05$). Різниця цих показників була виразнішою в 2-ОГ ($4,87 \pm 0,74$ за 20 хв і ($33,26 \pm 2,92$) с, $P < 0,05$), що може свідчити про їх залежність від ступеня тяжкості ЗГЕ в передгравідарному періоді. Показник глибини децелерацій у КГ і 1-ОГ вірогідно не розрізнявся — ($21,76 \pm 1,52$) та ($23,16 \pm 1,32$) уд./хв відповідно, $P > 0,05$, тимчасом як у 2-ОГ його значення було вірогідно нижчим від двох попередніх груп і дорівнювало ($27,41 \pm 1,42$) уд./хв ($P < 0,05$). При детальному аналізі децелерацій виявилось, що в КГ та в 1-ОГ виникали виключно децелерації спонтанного характеру, тимчасом як для КТГ плодів жінок 2-ОГ були притаманними здебільшого децелерації типу dip I і dip II чи комплекси акцелерація — децелерація. Поява таких типів децелерацій зазвичай свідчить про ризик, а їх тривалість і глибина — про ступінь виразності дистресу плода [16].

Вірогідно нижчий показник актограми у пацієнток 1-ОГ ($7,20 \pm 0,35$ за 20 хв), як і більший показник у 2-ОГ ($12,30 \pm 0,21$ за 20 хв), порівняно з показником КГ ($8,1 \pm 0,3$ за 20 хв, $P < 0,05$) може бути додатковим

свідченням порушення адаптаційних резервів плода, зумовлених несприятливими змінами його функціонального стану за умови наявності у матері до вагітності важких форм ЗГЕ.

Оцінка КТГ у вагітних ОГ статистично вірогідно відрізнялася від свого значення в КГ — ($8,57 \pm 0,48$) бала ($P < 0,05$). Серед пацієнток, пролікованих з приводу ЗГЕ в передгравідарний період, зазначений показник вірогідно знижувався залежно від ступеня тяжкості основного захворювання, і якщо в 1-ОГ середнє його значення становило ($7,31 \pm 0,23$) бала, то в 2-ОГ — ($6,75 \pm 0,21$) бала ($P < 0,05$).

Отримані дані дослідження БПП наведені в табл. 2. Вірогідно нижчі середні показники нестресового тесту у 2-ОГ групі ($0,94 \pm 0,07$), на відміну від таких у КГ та 1-ОГ ($1,76 \pm 0,10$ і $1,67 \pm 0,12$ відповідно, $P > 0,05$), свідчили про гірші компенсаторні можливості внутрішньоутробних плодів у пацієнток із тяжкими формами ЗГЕ в анамнезі, що є додатковим свідченням виразного системного впливу цього захворювання на жіночий організм.

Показники дихальних рухів, рухів плода та його тону у групах вірогідно не розрізнялися.

Бальна оцінка іншого показника БПП — об'єму навколоплідних вод — у жінок 1-ОГ не відрізнялася від такої у КГ ($1,89 \pm 0,13$ і $1,96 \pm 0,07$ відповідно, $P > 0,05$) і була вірогідно

Таблиця 2

Дані біофізичного профілю плода у вагітних контрольної й основної груп, $M \pm m$, бали

Показник	КГ	1-ОГ	2-ОГ
Нестресовий тест	$1,76 \pm 0,10$	$1,67 \pm 0,12$	$0,94 \pm 0,07^*, **$
Дихальні рухи плода	$1,67 \pm 0,12$	$1,65 \pm 0,03$	$1,65 \pm 0,11$
Рухи плода	$1,69 \pm 0,12$	$1,65 \pm 0,21$	$1,67 \pm 0,18$
Тонус м'язів	$2,06 \pm 0,06$	$2,01 \pm 0,10$	$2,09 \pm 0,08$
Об'єм навколоплідної рідини	$1,96 \pm 0,07$	$1,89 \pm 0,13$	$1,40 \pm 0,02^*, **$
Зрілість плаценти	$1,88 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,18^*$	$0,76 \pm 0,22^*, **$
Оцінка за А. Vintzileos	$11,00 \pm 0,21$	$8,76 \pm 0,33^*$	$7,00 \pm 0,28^*, **$



нижчою в 2-ОГ ($1,40 \pm 0,02$, $P < 0,05$). На думку сучасних дослідників, це може бути розцінено як прояв тривалої плацентарної дисфункції що, на наш погляд, мала первинне походження та могла бути зумовлена певними морфологічними особливостями ендометрія під час імплантації та плацентації у жінок саме з важкими формами ЗГЕ [3].

На несприятливі дані такого показника БПП, як зрілість плаценти, у пацієток ОГ впливала кількість дегенеративних змін у плацентарній тканині (осередки фіброзу, кальцинозу, потовщення). В ОГ вони вірогідно зумовлювали погіршення зазначеного показника залежно від ступеня тяжкості ЗГЕ в анамнезі (1-ОГ — $1,25 \pm 0,18$ і 2-ОГ — $0,76 \pm 0,22$, $P < 0,05$) та відрізнялися від відповідних його значень у КГ — $1,88 \pm 0,08$ ($P < 0,05$).

Сумарна оцінка БПП за А. Vintzileos у пацієток ОГ ($8,76 \pm 0,33$ та $7,00 \pm 0,28$, $P < 0,05$) була вірогідно нижчою від показника КГ ($11,00 \pm 0,21$, $P < 0,05$), що пояснюється загальними тенденціями змін окремих його параметрів, описаними вище.

Таким чином, виявлені особливості кардіо- й ехографічного досліджень стану внутрішньоутробного плода дозволяють зробити деякі висновки щодо його функціональної характеристики у жінок, пролікованих з приводу ЗГЕ в передгравідарному періоді.

Висновки

1. Отримані під час вагітності дані кардіо- й ехографічного досліджень свідчать про наявність у жінок, пролікованих із приводу ЗГЕ в передгравідарному періоді, проявів плацентарної дисфункції, порушень регулювання функцій органів і систем плода та зниження його компенсаторно-адаптаційних можливостей.

2. Глибина зниження функціональних можливостей плода

у жінок із ЗГЕ в анамнезі зумовлюється у них ступенем тяжкості основного захворювання в передгравідарний період.

3. Комплексний підхід із використанням кардіо- й ехографічного досліджень у визначенні оцінки функціонального стану внутрішньоутробного плода жінок із ЗГЕ в анамнезі дозволяє відпрацювати методики корекції його стану та визначити раціональну тактику розродження з метою покращання перинатальних наслідків.

4. Необхідні подальші дослідження щодо проведення комплексного передгравідарного лікування ЗГЕ з метою усунення виявлених факторів несприятливої дії захворювання як на організм матері, так і на фетоплацентарний комплекс.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Біофізичний моніторинг плода* / Л. Б. Маркін, Б. М. Венцівський, К. В. Воронін [та ін.]. — Львів : Світ, 1993. — 68 с.

2. *Андреева Н. Л.* Фетоплацентарный комплекс у женщин с бесплодием в анамнезе / Н. Л. Андреева // *Медицинская панорама*. — 2008. — № 8. — С. 33-37.

3. *Татарчук Т. Ф.* Проблема эндометриоза в аспекте прегравидарной подготовки / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, В. П. Ковбасий // *Репродуктивное здоровье женщины*. — 2008. — № 3. — С. 13-16.

4. *Адамян Л. В.* Эндометриозы / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков, Е. Н. Андреева. — М. : Медицина, 2006. — 416 с.

5. *Баскаков В. П.* Эндометриозная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира. — СПб. : Изд-во Н-Л., 2002. — 452 с.

6. *Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку : діагностика та лікування : метод. рекомендації / уклад. : В. М. Запорожан [та ін.].* — К. : Медінформ, 2005. — 36 с.

7. *Запорожан В. М.* Гінекологічна патологія / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 307 с.

8. *Волянская А. Г.* Комплексное лечение больных с наружным генитальным эндометриозом с реабилитацией эмоционально-вегетативного состояния : дис. ... канд. мед. наук / А. Г. Волянская. — Одесса, 2001. — 156 с.

9. *Запорожан В. М.* Ендоскопічна хірургія в гінекології / В. М. Запорожан // *Журнал АМН України*. — 1999. — № 5. — С. 44-52.

10. *Перспективи ендоскопії в гінекології* / В. М. Запорожан, І. З. Гладчук, Н. М. Рожковська [та ін.] // *Вісник наукових досліджень*. — 2002. — № 2 (додаток). — С. 10-12.

11. *Гладчук И. З.* Гормональная терапия и оперативная лапароскопия в лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / И. З. Гладчук, А. Г. Волянская // *Украинско-американский конгресс по эндоскопической хирургии : тезисы докл.* — Одесса, 1997. — С. 114.

12. *Особливості комбінованого терапевтично-хірургічного лікування генітального ендометріозу* / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко, Б. М. Бегош, О. І. Хлібовська // *Вісник наукових досліджень*. — 2006. — № 2. — С. 73-74.

13. *Ficher W. M.* A suggestion for the evaluation of the antepartal cardiotocogram / W. M. Ficher, I. Stude, H. Brandt // *Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatologie*. — 1976. — Vol. 180, N 2. — P. 117-123.

14. *Vintzileos A. M.* The use and misuse of fetal biophysical profile / A. M. Vintzileos, W. A. Campbel, D. I. Nochimson // *Ibid.* — 1987. — Vol. 156, N 3. — P. 527-533.

15. *Андронов А. М.* Теория вероятности и математическая статистика / А. М. Андронов, Е. А. Копытов, Л. Я. Гринглаз. — СПб. : Питер, 2004. — 460 с.

16. *Дистрес плода при вагітності та під час пологів : Наказ МОЗ України № 900 від 27 грудня 2006 р.*



А. А. Кондрашов, Н. Е. Полищук

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭПИДУРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СТЕРОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФОРАМИНАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА И КОРЕШКОВЫМ СИНДРОМОМ

Одесский государственный медицинский университет

Эффективность эпидурального введения местного анестетика бупивакаина с дипроспаном или без него в лечении хронических болей в нижней части спины (НЧС) и нижних конечностях у больных с фораминальными грыжами межпозвонковых (м/п) дисков поясничного отдела позвоночника и корешковым синдромом исследована у 46 пациентов. Больные разделены на 2 группы: группа 1 (28 пациентов) получала эпидурально местный анестетик бупивакаин 0,5%-й раствор 8 мл + 2 мл физиологического раствора, группа 2 (28 пациентов) получала местный анестетик бупивакаин 0,5%-й 8 мл + дипроспан 2 мл.

Оценка эффективности проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), Oswestry Disability Index (ODI), отношению к работе и приему анальгетиков через 1 нед., 3, 6 и 12 мес. после терапии.

Мы считали значительным снижение интенсивности боли при уменьшении показателя ВАШ на 50 % и более, а значительное улучшение функционального состояния при уменьшении ODI на 40 % и более.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные демографические и клинические характеристики каждой группы приведены в табл. 1. Статистически достоверные различия между группами не найдены.

Интенсивность боли

В табл. 2 представлены результаты исследования интенсивности боли.

При обращении интенсивность боли в обеих группах была весьма высокой: $8,00 \pm 0,81$ в группе бупивакаина и $8,10 \pm 1,77$ в группе бупивакаин + стероиды. После эпидуральной блокады в обеих группах интенсивность боли статистически достоверно ($P < 0,05$) уменьшалась до $3,1 \pm 0,8$ в первой группе и $2,80 \pm 0,95$ во второй группе. В процессе терапии мы отметили тенденцию к уменьшению интенсивности боли в обеих группах через 3 мес.: $3,00 \pm 1,88$ в первой и $3,00 \pm 1,49$ во второй группе. Далее в процессе терапии интенсивность боли продолжала уменьшаться и через 6 мес. составила $2,80 \pm 1,33$ в первой группе и $2,9 \pm 0,7$ во второй, а через 12 мес. интенсивность боли в первой группе снизилась до $2,70 \pm 1,19$ и до $2,80 \pm 1,04$ во второй группе. На всех этапах наблюдения уменьшение интенсивности боли в обеих группах было статистически достоверным по сравнению с исходным уровнем. Однако между группами статистически достоверного отличия не наблюдалось.

Следует отметить, что наибольшее снижение интенсивности боли отмечено у пациентов с широким позвоночным каналом (более 13 мм) и секвестрами малого размера (менее

7 мм в наибольшем измерении). Так, у пациентов первой группы с широким каналом позвоночника через 1 нед. после эпидуральной блокады боль уменьшилась до $2,80 \pm 0,56$, через 3 мес. — до $2,60 \pm 0,76$, продолжая снижаться, через 6 мес. — $2,40 \pm 0,57$ и $2,20 \pm 0,48$ — через 12 мес. после начала терапии. Наибольшая интенсивность боли среди пациентов первой группы отмечена у больных с минимальной шириной канала и максимальными размерами секвестра. При обращении интенсивность боли у пациентов с диаметром канала позвоночника до 13 мм составила $8,40 \pm 1,36$, через 1 нед. после эпидуральной блокады уменьшилась до $3,4 \pm 1,0$ с последующей тенденцией к дальнейшему снижению: $3,20 \pm 0,91$ через 3 мес., $2,90 \pm 0,77$ через 6 мес. и $2,80 \pm 1,12$ через 12 мес. после начала терапии.

Аналогичными были результаты среди пациентов первой группы с большими секвестрами. Интенсивность боли через 1 нед. после эпидуральной блокады у них уменьшилась с $7,40 \pm 1,18$ до $2,90 \pm 0,69$ ($P < 0,05$). В дальнейшем интенсивность боли у пациентов данной группы продолжала уменьшаться, составил $2,40 \pm 0,91$ через 3 мес., $2,10 \pm 0,83$ через 6 мес. и $2,20 \pm 0,94$ через 12 мес. после начала терапии.

Во второй группе динамика интенсивности боли в процессе



терапии мало отличалась от таковой у пациентов первой группы. Наиболее эффективной эпидуральная инъекция стероидов оказалась у пациентов с минимальными размерами секвестра (до 7 мм). Через 1 нед. после эпидуральной блокады интенсивность боли у этой группы пациентов уменьшилась с $7,80 \pm 1,15$ в исходном уровне до $2,60 \pm 0,57$. Далее интенсивность

боли стабилизировалась и мало изменилась в процессе лечения. У пациентов второй группы с широким каналом показатели интенсивности боли составили $7,90 \pm 1,15$ при обращении, через 1 нед. после эпидуральной блокады интенсивность боли статистически достоверно ($P < 0,05$) уменьшилась до $2,70 \pm 0,59$ и далее мало менялась в процессе лечения. Следует отметить, что на протяжении всего курса терапии интенсивность боли была статистически достоверно ниже исходного уровня.

Среди пациентов с узким каналом интенсивность боли была несколько выше. Так, через 1 нед. после эпидурального введения стероидов показатели ВАШ составили $2,90 \pm 0,47$ против $8,20 \pm 1,78$ при обращении. Далее в процессе лечения отмечались некоторые колебания интенсивности боли: $3,10 \pm 0,55$ через 3 мес., $2,90 \pm 0,63$ через 6 мес. и через 12 мес. интенсивность боли не изменилась. Все показатели статистически достоверно ниже по сравнению с исходными.

Несколько выше были показатели ВАШ у пациентов с секвестрами 7 мм и более. При обращении больные этой группы жаловались на выраженные боли — $8,40 \pm 1,76$, боль значительно уменьшилась после эпидурального введения стероидов и составила $3,00 \pm 0,68$ уже через 1 нед., через 3 мес. показатели ВАШ составили $3,10 \pm 0,92$, а через 6 — $3,00 \pm 0,73$.

Таблица 1

Исходные демографические данные и клинические характеристики пациентов

Показатели	Группа 1, n=22	Группа 2, n=24	P (между группами)
Пол			
Мужчины	11 (50 %)	11 (46 %)	0,899
Женщины	11 (50 %)	13 (54 %)	
Возраст, среднее \pm SD	52,60 \pm 11,86	54,50 \pm 12,97	0,850
Масса, среднее \pm SD	81,00 \pm 15,26	79,40 \pm 12,61	0,847
Рост, среднее \pm SD	170,00 \pm 9,67	169,72 \pm 10,03	0,837
Продолжительность боли, среднее \pm SD	84,10 \pm 80,74	89,80 \pm 71,48	0,890
Диаметр канала < 13 мм, число пациентов	8	9	0,886
Диаметр канала > 13 мм, число пациентов	14	15	0,772
P-р секвестра < 7 мм, число пациентов	11	11	0,879
P-р секвестра > 7 мм, число пациентов	11	13	0,792
Начало боли			
Постепенное	7 (32 %)	8 (54 %)	0,787
Внезапное	15 (68 %)	16 (46 %)	
Распределение боли			
Двустороннее	6 (27 %)	7 (29 %)	0,877
Справа или слева	16 (73 %)	17 (71 %)	
Распределение боли на нижней конечности			
Двустороннее	6 (27 %)	7 (29 %)	0,687
Справа или слева	16 (73 %)	17 (71 %)	
ВАШ, среднее \pm SD	8,40 \pm 1,34	8,20 \pm 1,56	0,913
ODI, среднее \pm SD	32,60 \pm 5,59	31,50 \pm 6,37	0,867

Таблица 2

Показатели визуальной аналоговой шкалы на этапах исследования

Показатели в группах	Исходный уровень	1 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Группа 1, n=22	8,00 \pm 0,81	3,1 \pm 0,8*	3,00 \pm 1,88*	2,80 \pm 1,33*	2,70 \pm 1,19*
Диаметр канала < 13 мм, n=8	8,40 \pm 1,36	3,4 \pm 1,0*	3,20 \pm 0,91*	2,90 \pm 0,77	2,80 \pm 1,12*
Диаметр канала > 13 мм, n=14	7,80 \pm 1,15	2,80 \pm 0,56*	2,60 \pm 0,76*	2,40 \pm 0,57*	2,20 \pm 0,48*
P-р секвестра < 7 мм, n=11	7,40 \pm 1,18	2,90 \pm 0,69*	2,40 \pm 0,91*	2,10 \pm 0,83*	2,20 \pm 0,94*
P-р секвестра > 7 мм, n=11	8,2 \pm 2,1	3,10 \pm 0,77*	3,20 \pm 0,99*	2,90 \pm 0,74*	2,80 \pm 0,65*
Группа 2, n=24	8,10 \pm 1,77	2,80 \pm 0,95*	3,00 \pm 1,49*	2,90 \pm 0,70*	2,80 \pm 1,04*
Диаметр канала < 13 мм, n=9	8,20 \pm 1,78	2,90 \pm 0,47*	3,10 \pm 0,55*	2,90 \pm 0,63*	2,90 \pm 0,71*
Диаметр канала > 13 мм, n=15	7,90 \pm 1,15	2,70 \pm 0,59*	2,80 \pm 0,93*	2,80 \pm 1,04*	2,60 \pm 0,83*
P-р секвестра < 7 мм, n=11	7,80 \pm 1,15	2,60 \pm 0,57*	2,7 \pm 1,1*	2,80 \pm 0,69*	2,70 \pm 0,59*
P-р секвестра > 7 мм, n=13	8,40 \pm 1,76	3,00 \pm 0,68*	3,10 \pm 0,92*	3,00 \pm 0,73*	2,90 \pm 0,47*

Примечание. * — статистически достоверное различие по сравнению с исходным уровнем (среднее \pm SD).



За последующие 6 мес. интенсивность боли уменьшилась до $2,90 \pm 0,47$, что статистически достоверно ($P < 0,05$) ниже по сравнению с исходным уровнем.

Значительное (более 50 %) уменьшение интенсивности боли у пациентов с осложненными м/п грыжами отмечено во всех исследуемых группах (табл. 3). Однако у пациентов с широким позвоночным каналом и малыми размерами секвестра значительное уменьшение интенсивности боли наблюдалось чаще. Так, среди пациентов с широким каналом значительное уменьшение интенсивности боли отмечено в 35,7 % через 1 нед. после эпидуральной блокады и в 57 % случаев через 12 мес. после начала терапии. В то же время, значительное уменьшение интенсивности боли у пациентов с малыми размерами секвестра данной группы составило 36 % через 1 нед., затем возросло до

54 % через 3 мес., до 64 % — через 6 мес. и до 72 % — через 12 мес. после начала терапии.

Среди пациентов с узким каналом, получивших бупивакаин, показатели ВАШ не были столь обнадеживающими. Так, через 1 нед. значительное уменьшение интенсивности боли отмечено у 37,5 % с последующей положительной динамикой до 50 % через 6 и 12 мес.

Аналогичная динамика значительного уменьшения интенсивности боли наблюдалась и среди пациентов с большим секвестром. Колебания составили от 31 % на начальных этапах терапии до 46 % в конце наблюдения.

Функциональное состояние

Оценка функционального состояния пациентов проводилась по ODI и представлена в табл. 4. Значительное, статистически достоверное ($P < 0,05$)

улучшение функционального состояния отмечено в обеих группах пациентов по сравнению с контролем.

В целом у пациентов первой группы функциональное состояние по шкале ODI составило в исходном уровне ($29,20 \pm 4,67$) балла. После эпидуральной блокады отмечено статистически достоверное снижение ODI до ($19,40 \pm 1,67$) балла, через 3 мес. — ($19,10 \pm 3,37$), через 6 мес. — ($18,70 \pm 2,73$) балла и через 12 мес. — ($17,50 \pm 4,79$) балла. Все показатели были статистически достоверно ниже исходных.

Анализируя динамику функционального состояния пациентов в зависимости от диаметра канала позвоночника и размера секвестра, следует отметить, что функциональное состояние пациентов первой группы восстанавливалось постепенно. Наилучшими были показатели среди пациентов с широким позвоночным каналом и минимальными размерами секвестра. Так, у больных с широким каналом через 1 нед. после эпидуральной блокады показатели ODI составили $18,20 \pm 0,98$ против $26,70 \pm 2,11$ в исходном уровне. В дальнейшем отмечалась положительная динамика: $18,00 \pm 1,49$ через 3 мес., $17,80 \pm 1,37$ через 6 мес. и $16,10 \pm 1,15$ через 12 мес. после начала лечения.

Аналогичными были показатели функционального состояния у больных с минимальными

Иллюстрация значительного уменьшения интенсивности боли (> 50 %) на этапах исследования, абс. (%)

Показатели в группах	1 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Группа 1, n=22	9 (40)	10 (45)	11 (50)	11 (50)
Диаметр канала < 13 мм, n=8	3 (37,5)	3 (37,5)	4 (50)	4 (50)
Диаметр канала > 13 мм, n=14	5 (35,7)	6 (43)	7 (50)	8 (57)
Р-р секвестра < 7 мм, n=11	4 (36)	6 (54)	7 (64)	8 (72)
Р-р секвестра > 7 мм, n=11	3 (27)	3 (27)	5 (45)	5 (45)
Группа 2, n=24	8 (33)	8 (33)	11 (46)	12 (50)
Диаметр канала < 13 мм, n=9	3 (33)	3 (33)	3 (33)	3 (33)
Диаметр канала > 13 мм, n=15	6 (40)	7 (47)	7 (47)	8 (53)
Р-р секвестра < 7 мм, n=11	4 (36)	4 (36)	4 (36)	4 (36)
Р-р секвестра > 7 мм, n=13	4 (31)	4 (31)	4 (31)	6 (46)

Таблица 3

Динамика ODI у пациентов в процессе лечения

Показатели в группах	Исходный уровень	1 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Группа 1, n=22	$29,20 \pm 4,67$	$19,40 \pm 1,67^*$	$19,10 \pm 3,37^*$	$18,70 \pm 2,73^*$	$17,50 \pm 4,79^*$
Диаметр канала < 13 мм, n=8	$32,40 \pm 3,97$	$21,10 \pm 2,17^*$	$20,90 \pm 1,68^*$	$20,10 \pm 1,35^*$	$19,40 \pm 1,07^*$
Диаметр канала > 13 мм, n=14	$26,70 \pm 2,11$	$18,20 \pm 0,98^*$	$18,00 \pm 1,49^*$	$17,80 \pm 1,37^*$	$16,10 \pm 1,15^*$
Р-р секвестра < 7 мм, n=11	$24,50 \pm 2,21$	$17,10 \pm 1,08^*$	$17,40 \pm 1,12^*$	$17,00 \pm 1,71^*$	$16,40 \pm 1,54$
Р-р секвестра > 7 мм, n=11	$33,10 \pm 2,87$	$20,4 \pm 2,1^*$	$21,00 \pm 1,76^*$	$20,00 \pm 2,05^*$	$18,20 \pm 1,76^*$
Группа 2, n=24	$30,00 \pm 4,32$	$19,4 \pm 1,8^*$	$18,80 \pm 6,29^*$	$18,20 \pm 6,29^*$	$17,40 \pm 6,38^*$
Диаметр канала < 13 мм, n=9	$31,10 \pm 2,79$	$20,90 \pm 2,03^*$	$20,10 \pm 1,76^*$	$19,80 \pm 1,71^*$	$18,20 \pm 2,03^*$
Диаметр канала > 13 мм, n=15	$27,10 \pm 2,54$	$17,40 \pm 1,06^*$	$17,00 \pm 2,06^*$	$16,40 \pm 1,13^*$	$16,00 \pm 0,97^*$
Р-р секвестра < 7 мм, n=11	$26,20 \pm 2,12$	$18,00 \pm 1,17^*$	$17,80 \pm 1,57^*$	$17,40 \pm 0,94^*$	$16,80 \pm 1,11^*$
Р-р секвестра > 7 мм, n=13	$32,40 \pm 2,79$	$21,10 \pm 2,17^*$	$20,60 \pm 1,76^*$	$19,10 \pm 1,15^*$	$18,60 \pm 0,75^*$

Таблица 4

Примечание. * — указывает на статистически достоверное различие по сравнению с исходным уровнем.



секвестрами: $24,50 \pm 2,21$ при обращении, после эпидуральной блокады показатели ODI снизились до $17,10 \pm 1,08$ ($P < 0,05$). Дальнейшая динамика функционального состояния имела тенденцию к улучшению: $17,40 \pm 1,12$ через 3 мес., $17,00 \pm 1,71$ через 6 мес. и через 12 мес. после начала терапии показатели ODI составили ($16,40 \pm 1,54$) балла. На всех этапах лечения показатели ODI были статистически достоверно ниже ($P < 0,05$) исходных значений.

У пациентов второй группы динамика восстановления функционального состояния была аналогичной. После эпидуральной блокады показатель ODI снизился до $19,4 \pm 1,8$, через 3 мес. он составил $18,80 \pm 6,29$, через 6 мес. — $18,20 \pm 6,29$ и через 12 мес. — ($17,40 \pm 6,38$) балла.

Максимальное восстановление функционального состояния отмечено в обеих группах у пациентов с широким каналом позвоночника и минимальными размерами секвестра. Показатели ODI у этих пациентов второй группы колебались от $16,00 \pm 0,97$ до $17,40 \pm 1,06$ на этапах исследования, что мало влияло на их образ жизни.

Функциональное состояние пациентов второй группы с узким каналом позвоночника и большими секвестрами (более 7 мм) восстанавливалось в меньшей мере и колебалось от $18,20 \pm 2,03$ до $21,10 \pm 2,17$, что статистически достоверно ($P < 0,05$) ниже исходного значения.

Снижение ODI на 40 % и более отмечено у 45 % пациентов (первая группа) и у 42 % больных во второй группе (табл. 5). Максимальное снижение отмечено у пациентов с широким каналом позвоночника и минимальными размерами секвестров. Не выявлено статистически достоверного сни-

жения между группами на этапах исследования.

Отношение к работе

В момент обращения среди пациентов первой группы полный рабочий день были заняты 3 больных, на больничном листе находились 14 пациентов, а 5 человек были нетрудоустроенными (домохозяйки — 2, пенсионеры — 3). Через 1 нед. после эпидуральной блокады приступили к работе в течение полного рабочего дня 6 пациентов, а на больничном листе оставалось 11 больных. Через 3 мес. к работе вернулись все трудоустроенные пациенты.

Аналогичная динамика наблюдалась и во второй группе (табл. 6). Через 1 нед. после эпидурального введения стероидов 10 пациентов работали полный рабочий день, а 9 продолжали оставаться на больничном листе, а через 3 мес. все трудоустроенные пациенты приступили к работе.

Прием анальгетиков

В процессе лечения мы рекомендовали нашим пациентам в качестве анальгетика препарат кетанов, не оказывающий существенных побочных действий. Его примерная анальгетическая активность: 30 мг кетанова, введенного в/м, приравнивается к 12 мг морфина, также введенного в/м.

До эпидуральной блокады пациенты первой группы принимали в среднем ($51,2 \pm 4,3$) мг кетанова (табл. 7), через 1 нед. после блокады доза статистически достоверно снизилась до $15,80 \pm 0,13$, а через 3 мес. стабилизировалась на уровне ($14,7 \pm 2,8$) мг, практически не меняясь в процессе дальнейшего наблюдения (($14,9 \pm 1,5$) мг через 6 мес. и ($14,8 \pm 1,1$) мг через 12 мес.). Снижение дозы кетанова на всех этапах наблюдения было статистически достоверным ($P < 0,05$).

Аналогичная динамика отмечалась и среди пациентов

Таблица 5
Снижение ODI > 40 % от исходного уровня, абс. (%)

Показатели в группах	1 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Первая, n=22	8 (36)	8 (36)	9 (41)	10 (45)
Диаметр канала < 13 мм, n=8	2 (25)	3 (37)	3 (37)	4 (50)
Диаметр канала > 13 мм, n=14	6 (43)	6 (43)	6 (43)	7 (50)
Р-р секвестра < 7 мм, n=11	5 (45)	5 (45)	5 (45)	6 (55)
Р-р секвестра > 7 мм, n=11	3 (27)	3 (27)	3 (27)	5 (45)
Вторая, n=24	8 (33)	8 (33)	9 (38)	10 (42)
Диаметр канала < 13 мм, n=9	3 (33)	3 (33)	4 (44)	5 (56)
Диаметр канала > 13 мм, n=15	6 (40)	6 (40)	6 (40)	7 (47)
Р-р секвестра < 7 мм, n=11	4 (36)	4 (36)	4 (36)	5 (45)
Р-р секвестра > 7 мм, n=13	4 (31)	4 (31)	4 (31)	6 (46)

Таблица 6

Отношение к работе

Статус	Первая группа					Вторая группа				
	Исходный уровень	1 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Исходный уровень	1 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Полный день	3	6	17	17	17	4	10	19	19	19
Больничный лист	14	11	0	0	0	15	9	0	0	0
Домохозяйки	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
Пенсионеры	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4
Всего пациентов	22	22	22	22	22	24	24	24	24	24



Таблица 7

Прием анальгетика кетанова, мг

Группа	Прием кетанова, мг				
	Исходный уровень	1 нед.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Первая, n=42, среднее ± SD, мг	51,2±4,3	15,80±0,13	14,7±2,8	14,9±1,5	14,8±1,1
Вторая, n=42, среднее ± SD, мг	49,8±3,9	15,50±0,58	14,9±1,5	14,7±1,0	14,4±1,3
P (между группами)	0,810	0,92	0,912	0,886	0,879

второй группы. Через 1 нед. после эпидуральной блокады пациенты второй группы принимали (15,80±0,58) мг препарата, через 3 мес. — (14,9±1,5) мг, через 6 мес. — (14,7±1,0) мг, а через 12 мес. — (14,4±1,3) мг. Следует отметить, что и в первой, и во второй группах пациенты с широким каналом и малыми секвестрами принимали кетанов в весьма низких дозах и нерегулярно, в то время как пациенты с узким каналом позвоночника и большими секвестрами продолжали прием препарата в течение всего времени наблюдения. Именно эти пациенты и определили статистические дозы приема кетанова в процессе наблюдения.

Осложнения

В процессе выполнения эпидуральных блокад и последующего наблюдения осложнений у пациентов обеих групп не наблюдалось.

Характеристика манипуляций

Анализируя количество эпидуральных блокад, выполненных в каждой группе, следует отметить, что общее количество эпидуральных инъекций в первой группе составило 5,21±1,43, а во второй группе — 4,75±0,27 (табл. 8). Статистически достоверного различия между группами не выявлено. Пациентам первой группы с широким каналом позвоночника выполнено (3,400±0,342) блокады за 12 мес., что статистически достоверно (P<0,05) меньше среднего ко-

личества блокад по группе — 5,21±1,43. Больным с малыми секвестрами также выполнено статистически достоверно (P<0,05) меньше блокад по сравнению со средним их количеством по группе.

Пациентам с узким каналом позвоночника и большими секвестрами выполнено соответственно (6,8±1,2) и (6,70±0,88) блокад за 12 мес., что статистически достоверно больше, чем пациентам с широким каналом и большим секвестром.

Аналогичная картина наблюдалась и среди пациентов второй группы.

Минимальное количество блокад — 3,30±0,74 и 3,20±0,94 — выполнено пациентам с широким каналом и малыми секвестрами, в то время как больным с узким каналом и большим секвестром выполнено (5,70±0,57) и (6,80±0,54) блокад за 12 мес. Различия между

этим подгруппами статистически достоверно (P<0,05).

В первой группе было оперировано 12 пациентов, консервативная терапия которых была недостаточно эффективной. Во второй группе было оперировано 13 пациентов.

Изменения в массе тела

Не выявлено статистически достоверных колебаний массы тела по сравнению с исходным уровнем (табл. 9).

Анализ показателей массы тела пациентов не выявил различий между группами (см. табл. 9).

Дискуссия

Проведенное исследование выявило уменьшение интенсивности боли после выполнения эпидурального введения бупивакаина и сочетания бупивакаина с дипроспаном у пациентов с грыжами м/п дисков, осложненных секвестрированием. Статистически достоверного различия между исследуемыми группами не выявлено. Наиболее эффективной терапия оказалась у пациентов с широким каналом позвоночника (> 13 мм) и малыми секвестрами (< 7 мм).

Выявлено значительное статистически достоверное различие в количестве процедур между пациентами с широким и узким позвоночным каналом, а также между больными с большими и малыми секвестрами.

Таблица 8

Характеристика манипуляций

Показатели в группах	Количество инъекций за 12 мес.	Количество оперированных больных
Первая, n=22	5,21±1,43	12
Диаметр канала < 13 мм, n=8	6,8±1,2	3
Диаметр канала > 13 мм, n=14	3,400±0,342*	1
P-р секвестра < 7 мм, n=11	3,70±0,47*	2
P-р секвестра > 7 мм, n=11	6,70±0,88	6
Вторая, n=24	4,75±0,27	13
Диаметр канала < 13 мм, n=9	5,70±0,57	3
Диаметр канала > 13 мм, n=15	3,30±0,74*	2
P-р секвестра < 7 мм, n=11	3,20±0,94*	2
P-р секвестра > 7 мм, n=13	6,80±0,54	6

Примечание. * — статистически достоверное (P<0,05) различие между подгруппами.



Таблиця 9

Динамика массы тела пациентов за период терапии

Показатель	Группа, среднее \pm SD		P
	Первая, n=22,	Вторая, n=24,	
Исходная масса, кг	78,94 \pm 19,26	76,75 \pm 19,54	0,865
Масса через 1 год, кг	79,95 \pm 22,99	79,33 \pm 14,73	0,964
Динамика массы, кг	1,01 \pm 3,62	2,58 \pm 3,96	0,065
Пациенты, потерявшие в массе, абс. (%)	10 (45)	11 (46)	0,818
Пациенты, набравшие массу, абс. (%)	5 (22)	3 (12,5)	
Пациенты без динамики массы, абс. (%)	7 (32)	10 (42)	

Работоспособность статистически достоверно повысилась в обеих группах.

Как показано в настоящем исследовании, эпидуральные инъекции как со стероидами, так и без них обеспечивают эффективную аналгезию и высокую функциональную активность пациентам с широким каналом и малыми секвестрами. Пациен-

ты с такой патологией требуют в среднем 4–5 эпидуральных инъекций в год для обеспечения качественной аналгезии и приемлемого функционального состояния, позволяющего вести обычный образ жизни.

Иная ситуация наблюдалась среди пациентов с узким каналом и большими секвестрами. Эти пациенты получили наи-

большее количество эпидуральных инъекций с наименьшим эффектом. В конечном счете, большинство пациентов с данной патологией было оперировано. На этом основании мы считаем, что пациентам с узким каналом позвоночника и/или большими размерами секвестра следует предлагать оперативное лечение после установления диагноза. Эпидуральные блокады для таких пациентов могут служить лишь симптоматической терапией.

В заключение следует отметить, что проведенное исследование демонстрирует эффективность данного метода терапии у пациентов с широким каналом и малыми секвестрами, который может быть рекомендован как терапевтический метод, обеспечивающий аналгезию, функциональную активность и работоспособность и требующий 3–5 эпизодов терапии в течение года.

УДК 616.89-085.214:577.15

В. Г. Шутурмінський, Л. С. Кравченко, О. В. Татаріна, С. В. Щербаков

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПСИХОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ У ЕКСПЕРИМЕНТІ

Одеський державний медичний університет

Актуальність теми

Утворення та виділення слини є складним і багатоетапним процесом, у якому беруть участь не тільки залозисті клітини ацинусів, але й клітини стінок вивідних проток. Слиновидільна функція контролюється нервовим і гормональним механізмами [1; 2].

Однією з основних причин порушення слиновиділення і, як наслідок, виникнення сухості порожнини рота, ксеростомії є прийом медикаментозних препаратів. Побічна дія лікарських засобів у вигляді сухості порож-

нини рота відмічається у багатьох пацієнтів, що потребують протезування [3; 4]. Особливу групу серед них утворюють особи, які тривалий час приймають нейротропні препарати (табл. 1).

Саме тому **метою** даного дослідження є вивчення впливу тривалого введення нейротропних препаратів на слиновиділення.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 120 щурах масою 80–150 г обох статей віком 1,5 міс.

Тваринам дослідних груп протягом 1 міс. вводили внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду дослідні нейротропні препарати оптимальними дозами з розрахунку клінічного застосування у хворих.

Щури були розподілені на 6 груп по 20 у кожній таким чином:

— I група — контрольна, її утворили інтактні тварини;

— II група тварин отримувала аміназин дозою 4,28 мг/кг 1 раз на добу;

— III група — тизерцин дозою 0,35 мг/кг 1 раз на добу;



Характеристика основного психотропного лікування хворих із шизофренією

Препарати, дозування	Усього	I група, років			II група, років			III група, років		
		<3	3–5	>5	<3	3–5	>5	<3	3–5	>5
Діазепам 0,001 <i>per os</i>	112	—	10	26	—	—	37	—	—	39
Сибазон 2,0 в/м	69	14	2	4	21	5	5	12	5	1
Фенобарбітал <i>per os</i>	112	—	—	36	1	2	34	—	3	36
Дифенін <i>per os</i>	112	—	1	35	—	—	37	—	5	34
Фінлепсин <i>per os</i>	105	1	5	30	2	12	21	4	10	20
Бензонал	56	2	8	5	4	8	11	12	5	1
Амінозин 2,0 в/м	78	14	2	4	22	1	2	31	1	1

— IV група тварин — галоперидол дозою 0,42 мг/кг 1 раз на добу;

— V група — феназепам дозою 0,07 мг/кг 1 раз на добу;

— VI група — нітразепам дозою 0,28 мг/кг 1 раз на добу.

У процесі експерименту було зафіксовано, що щури, які отримували аміназин і тизерцин, ставали млявими, ослабленими, у них знижувалася реакція на зовнішні подразнюючі фактори. У щурів, які були піддані терапії феназепамом і нітразепамом, спостерігалася зниження рухової активності. Тварини, що отримували галоперидол, залишалися протягом усього експерименту активними.

Результати дослідження та їх обговорення

Внутрішньошлункове введення щурам нейротропних препаратів призвело до змін слиновиділення. Як видно з табл. 2, найбільш значущо знижувалася слиновидільна функція у щурів, які отримували аміназин і тизерцин. Швидкість слиновиділення у щурів, яким вводили аміназин, знизилася порівняно з контрольною групою в середньому на 46 %, становлячи в середньому (0,0270±0,0005) мл/хв. Уведення тизерцину призвело до зменшення швидкості виділення слини в середньому на 38 % щодо контролю, становлячи в середньому (0,0310±

±0,0005) мл/хв. Функція слинних залоз у щурів, які отримували галоперидол, знижувалася в середньому на 26 % щодо контролю і становила в середньому (0,0370±0,0005) мл/хв. Менш виражену зміну швидкості слиновиділення спостерігали після введення тваринам феназепаму і нітразепаму. Зниження секреції ацинарних клітин при застосуванні феназепаму відбувалося в середньому на 18 %, що становило (0,0410±0,0006) мл/хв. При введенні нітразепаму рівень слиновиділення коливався в межах нормальних величин, становлячи в середньому (0,0470±0,0004) мл/хв (порівняно з (0,0500±0,0006) мл/хв у контрольній групі, рис. 1).

Дія нейролептиків на слиновидільну функцію щурів пов'язана із впливом на виникнення та проведення збудження в різних ланках центральної та периферичної нервової систем. У фізіологічних механізмах центральної дії нейролептиків істотне значення має їх вплив на ретикулярну формацію мозку. Здійснюючи пригнічувальний вплив на цей відділ мозку, нейролептики усувають його активуючу дію на кору великих півкуль [5].

Виявлено, що характер і глибина секреторних розладів слиновиділення залежать від ступеня цереброваскулярної недостатності [6].

Таблиця 2

Зміни швидкості слиновиділення у щурів під впливом нейротропних препаратів, мл/хв

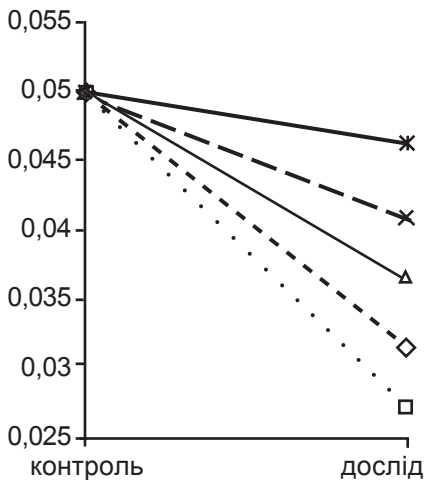
Група тварин	Швидкість слиновиділення
Контрольна	0,0500±0,0006
II (аміназин)	0,0270±0,0005*
III (тизерцин)	0,0310±0,0005*
IV (галоперидол)	0,0370±0,0005*
V (феназепам)	0,0410±0,0006*
VI (нітразепам)	0,0470±0,0004*

Примітка. У табл. 2, 3: * — $P < 0,05$ — вірогідність порівняно з даними контрольної групи.

Ротова рідина як біологічна рідина організму відображає стан його метаболізму, а зміни складових її компонентів можуть мати діагностичне значення. Дослідження вмісту білка в ротовій рідині є показовим, тому що відображає стан резистентності організму, свідчить про запальну реакцію. Вивчення кількості білка в ротовій рідині щурів після застосування нейротропних препаратів виявило зміни в його вмісті (табл. 3).

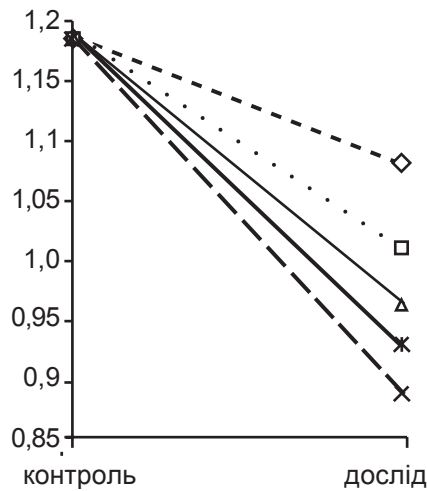
Послаблення процесу виділення ротової рідини при тривалому застосуванні препаратів супроводжувалося зниженням вмісту білка. При цьому слід відмітити, що зменшен-





□ аміназин
 Δ галоперидол
 × феназепам
 ж нітрозепам
 ◇ тизерцин

Рис. 1. Динаміка змін швидкості слиновиділення у щурів під впливом нейротропних препаратів



□ аміназин
 Δ галоперидол
 × феназепам
 ж нітрозепам
 ◇ тизерцин

Рис. 2. Динаміка вмісту білка у ротовій рідині щурів під впливом нейротропних препаратів

Таблиця 3
Зміни вмісту білка у щурів під впливом нейротропних препаратів, г/л

Група тварин	Вміст білка
Контрольна	1,18±0,05
II (аміназин)	1,01±0,06*
III (тизерцин)	1,08±0,06
IV (галоперидол)	0,96±0,05*
V (феназепам)	0,88±0,09*
VI (нітразепам)	0,93±0,08*

ня кількості білка на 25,5 і 21,2 % відбувалося у щурів, які отримували феназепам і нітрозепам відповідно, становлячи в середньому (0,88±0,09) і (0,93±0,08) г/л порівняно з (1,18±0,05) г/л у контрольній групі (рис. 2).

Уведення галоперидолу й аміназину призводило до зниження рівня білка в середньому на 18,7 і 14,5 % щодо рівня контрольної групи, визначаючись відповідно в середньому як (0,96±0,05) і (1,01±0,06) г/л. Значення вмісту білка у тварин, які отримували тизерцин, коливалися в межах нормальних

значень інтактних тварин. Зниження вмісту білка в ротовій рідині, найбільш виражене після терапії феназепамом і нітрозепамом, вочевидь, можна пояснити властивостями цих препаратів спричинювати гіпопротеїнемію.

Висновки

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що нейротропні препарати при тривалому застосуванні впливають на функціональну активність слинних залоз. Уведення нейротропних препаратів, які впливають на різні рівні нервової системи, приводить до різного за ефективністю результату.

Уведення аміназину, галоперидолу і тизерцину оптимальними дозами протягом місяця призводить до вираженого зниження активності слинних залоз.

Застосування феназепаму та нітразепаму оптимальними дозами протягом 1 міс. призводило до найменш виражених змін у функції слинних залоз. При введенні даних препаратів

відмічено зниження рівня білка в ротовій рідині.

За ефективністю впливу застосованих нейротропних засобів на функціональну активність слинних залоз їх можна розташувати в порядку зниження активності: аміназин → тизерцин → галоперидол → феназепам → нітразепам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Денисов А. Б. Слюнные железы. Слюна / А. Б. Денисов. — М. : РАМН, 2003. — 131 с.

2. Слюнные железы (Биохимия, физиология, клинические аспекты) / Л. М. Тарасенко, Г. М. Суханова, В. П. Мищенко, К. С. Непорада. — Томск : Изд-во НГЛ, 2000. — 124 с.

3. Remmerbach T. W. Пониженное слюновыделение. Причины и последствия / Т. W. Remmerbach // Квинтэссенция. — 2002. — № 2. — С. 33-42.

4. Шипский А. В. Ксеростомия, гипосаливация и нарушение экскреторной (эвакуаторной) функции слюнных желез / А. В. Шипский // Пародонтология. — 2002. — № 3. — С. 45-50.

5. Николаева А. В. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей пародонта при раздражении верхнего симпатического узла : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / А. В. Николаева. — Харьков, 1967. — 28 с.

6. Данько Ю. И. О корригирующем влиянии коры головного мозга на постоянную (основную) секрецию слюнных желез человека / Ю. И. Данько // Труды Института физиологии им. И. П. Павлова. Вопросы физиологии и патологии пищеварения и обмена веществ. — 1960. — Т. 9. — С. 343-349.



В. А. Науменко

ИНТЕГРАЛЬНАЯ СИСТЕМА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии
им. В. П. Филатова АМН Украины», Одесса

Введение

В Украине, как и во всем мире, показатели заболеваемости сахарным диабетом (СД) ежегодно растут. На начало 2005 г. в Украине зарегистрировано 969 269 больных СД. Но реальное количество больных в 2–3 раза выше с учетом невыявленных случаев и скрытых форм СД. По прогнозам ВОЗ, в 2030 г. в Украине будет 1 642 000 больных СД [2; 7; 9].

Более 75 % пациентов, болеющих СД свыше 20 лет, имеют какую-либо форму диабетической ретинопатии (ДРП), что является причиной слепоты в 4,8 % случаев среди 37 млн слепых во всем мире. Согласно выводам экспертов ВОЗ, ДР — лидирующая причина новой атаки слепоты во многих промышленных странах и все более частая причина потери зрения в других странах. При длительности СД более 30 лет более чем в 12 % случаев развивается слепота. Поскольку развитие ДРП коррелирует с длительностью СД, с увеличением продолжительности жизни вероятность развития ДР и слепоты также увеличивается [10].

Один из основных методов диагностики ДРП — офтальмоскопия в условиях мидриаза. Ее информативность повышается при проведении биомикроофтальмоскопии с использованием фундус-линз. При выявлении СД обследование глазного дна должно проводиться высококвалифицированными специалистами [1; 3; 6; 8].

В соответствии с протоколом ETDRS, «золотым стандартом» диагностики ДРП является оценка цветных фотографий глазного дна в семи стандартных полях. Но фотографическая грация ДРП имеет больше уровней, чем может быть необходимо для клинического наблюдения, а специальная детализация требует сравнения со стандартными фотографиями, что усложняет использование ее в клинической практике [4–6].

Поскольку эффективность лечения ДРП прежде всего зависит от своевременности ее выявления, мы провели исследования морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон, состояния гематоретинального барьера и уровней некоторых про- и противовоспалительных цитокинов для выявления ранних предикторов развития ДРП.

Цель работы — повысить эффективность ранней диагностики непролиферативной ДРП путем создания системы интегральной оценки комплекса диагностических признаков, выявленных у больного СД.

Материалы и методы исследования

Для выполнения работы использованы данные морфометрии перипапиллярных нервных волокон 364 глаз больных СД 1 и 2 типов, а также 58 глаз здоровых лиц (контрольная группа), полученные при по-

мощи гейдельбергского ретинального томографа (HRT). Среди больных СД в 179 глазах отсутствовали признаки ДРП — 1-я группа, а в 185 глазах диагностирована непролиферативная ДРП — 2-я группа. Средний возраст больных диабетом составил $(49,2 \pm 15,6)$ года, а здоровых лиц — $(52,7 \pm 12,5)$ года ($P=0,11$).

Для изучения возможности использования витреальной флуорометрии в ранней диагностике начальной стадии непролиферативной ДРП обследованы 10 добровольцев (7 мужчин и 3 женщины) без признаков глазных заболеваний — 1-я группа (контрольная), а также 15 больных СД (4 мужчин и 11 женщин) с начальной непролиферативной ДРП — 2-я группа (основная). Возраст больных СД в среднем составил (64 ± 7) лет, возраст в контрольной группе — (52 ± 4) года.

Проведено исследование крови 27 больных СД и 10 здоровых реципиентов, определено содержание провоспалительных интерлейкинов 1 β и 6, а также противовоспалительных интерлейкинов 4 и 10. Среди больных СД у 18 диагностирован СД 1 типа, а у 9 — СД 2 типа, женщины составили 54 %, а мужчины — 46 % пациентов. Все больные СД были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 13 больных СД, у которых отсутствовали признаки диабетической ретинопатии; во 2-ю группу вошли 14 больных СД с начальной не-



пролиферативной ДРП; контрольную группу составили 10 здоровых реципиентов.

Для создания интегральной оценки комплекса признаков, связанных с ранней диагностической непролиферативной ДРП у больных СД, были использованы методы теории информации, позволяющие снизить неопределенность в принятии решения о наличии или отсутствии заболевания.

Метод заключается в расчете диагностических коэффициентов (ДК), учитывающих вероятность наличия симптома при двух альтернативных состояниях.

$$ДК = 10 \lg \frac{P(A)}{P(B)},$$

где \lg — десятичный логарифм; $P(A)$ — вероятность признака при состоянии А; $P(B)$ — вероятность признака при состоянии В.

Значения ДК положительны в случае преобладания вероятности состояния А и отрицательны — в случае преобладания вероятности состояния В.

Процедура диагностики сводится к последовательному суммированию ДК, причем начиная с самого информативного признака. Информативность признаков определяется путем расчета информативной меры Кулльбака (J) [11].

$$J = 10 \lg \frac{P(A)}{P(B)} (P(A) - P(B)).$$

Информативными считают признаки при $J > 0,5$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления изменений морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон, характерных для ДРП, мы провели предварительные исследования по определению зависимости морфометрических показателей от других факторов, а именно: пола, возраста, стажа СД, рефрак-

ции. Проведенный анализ показал, что для оценки различий морфометрических показателей перипапиллярных нервных волокон, связанных непосредственно с развитием ДРП, необходимо учитывать влияние возраста и стажа СД.

Анализируя вероятность наличия или отсутствия непролиферативной диабетической ретинопатии для каждого значения исследуемых показателей, получили следующие оптимальные точки разделения: для непролиферативной ДРП характерны наличие стажа СД более 7 лет ($OR=5,4$; $P=0,0000$), возраст старше 46 лет ($OR=3,2$; $P=0,0000$) и площадь невральноем ободка $1,43 \text{ мм}^2$ и меньше ($OR=1,8$; $P=0,03$). Наличие у больного определенного сочетания этих признаков характеризуется различной вероятностью наличия непролиферативной диабетической ретинопатии. При сочетании всех трех признаков вероятность непролиферативной ДРП повышается до 84 %, что может свидетельствовать о наличии непролиферативной ДРП у больного СД даже при отсутствии офтальмоскопических признаков.

При исследовании средних значений уровня витреальной флюоресценции (ВФ) у больных с непролиферативной ДРП и здоровых лиц мы получили высокий уровень различия, как по показателю ВФ на 5-й, так и на 30-й минуте. Столь высокий уровень различия делает возможным использование уровня ВФ для ранней диагностики нарушения гематоретинального барьера при ДРП. У всех больных СД с начальными признаками непролиферативной ДРП значение уровня ВФ на 5-й минуте было выше $0,8 \text{ нг/мл}$, и почти у всех больных СД с начальными признаками непролиферативной ДРП значение уровня ВФ на 30-й минуте больше $3,4 \text{ нг/мл}$.

Анализ характеристических кривых, построенных по значе-

нию чувствительности и специфичности при каждом значении ВФ на 5-й и 30-й минутах, показал, что площадь под кривыми составляет $ROC=0,86$ ($P=0,0001$) и $ROC=0,96$ ($P=0,0001$) соответственно. Высокое значение площади под характеристической кривой свидетельствует о том, что показатели ВФ обладают высокой диагностической ценностью.

Если значение уровня ВФ на 5-й минуте выше $0,8$, то вероятность наличия начальных проявлений непролиферативной ДРП составляет 100 % (чувствительность теста), при значении меньшем или равном $0,8$ вероятность отсутствия непролиферативной ДРП составляет 60 % (специфичность теста). Показатель ВФ на 30-й минуте обладает в точке разделения больше $3,4$ чувствительностью $86,7 \%$, а также высокой специфичностью — $90,0 \%$.

Используя оба показателя ВФ, был разработан математический алгоритм дифференциальной диагностики двух состояний гематоретинального барьера: имеются или отсутствуют начальные изменения проницаемости гематоретинального барьера. Для этого был использован математический метод дискриминантного анализа. В результате проведенного анализа были получены коэффициенты для расчета дискриминирующих функций Фишера, используя которые, для каждого пациента можно рассчитать отсутствие или наличие нарушения гематоретинального барьера. Данная методика дает возможность установить наличие непролиферативной ДРП на ранних стадиях патологического процесса, до появления офтальмоскопической картины, характерной для непролиферативной ДРП, на глазном дне.

При изучении возможности использования уровня цитокинов для ранней диагностики ДРП мы исследовали про-



(ИЛ-1β и ИЛ-6) и противовоспалительные (ИЛ-6 и ИЛ-10) интерлейкины. Мы нашли, что уровень цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-6 у больных СД как при наличии начальной степени непролиферативной ДРП, так и при ее отсутствии достоверно выше, чем у здоровых реципиентов. Однако не выявлено статистически значимых различий уровня провоспалительного ИЛ-1β, а также противовоспалительного ИЛ-10 у больных СД как при наличии непролиферативной ДРП, так и при ее отсутствии относительно здоровых лиц.

Также мы не выявили статистически достоверных отличий в уровнях про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10) между группой больных СД без признаков непролиферативной ДРП и группой больных СД с начальной непролиферативной ДРП. Наиболее выраженные различия между этими группами отмечены для ИЛ-6. У половины больных с начальной непролиферативной ДРП значение ИЛ-6 выше 3,7 пг/мл, а в группе больных без ДРП в 76,9 % случаев значения уровня этого цитокина ниже указанного порога. Это дает возможность утверждать, что исследованные цитокины обладают низкой чувствительностью для диагностики начальных признаков непролиферативной ДРП и самостоятельного значения в ранней диагностике не имеют.

Для создания интегральной оценки комплекса признаков, связанных с ранней диагностикой непролиферативной ДРП у больных СД, были использованы методы теории информации, позволяющие снизить неопределенность в принятии решения о наличии или отсутствии заболевания.

Как было показано ранее, диагностическими критериями НДРП являются:

- возраст старше 46 лет;
- длительность заболевания СД более 7 лет;
- площадь невального ободка (морфометрический показатель зрительного нерва по

данным НРТ) — 1,43 мм² и менее;

— уровень ВФ на 5-й минуте более 0,8 нг/мл;

— уровень ВФ на 30-й минуте более 3,4 нг/мл;

— уровень интерлейкина ИЛ-6 более 3,7 пг/мл.

Эти признаки свидетельствуют в пользу наличия начальной непролиферативной ДРП.

В пользу отсутствия непролиферативной ДРП свидетельствуют: возраст менее 46 лет, стаж СД менее 7 лет, площадь невального ободка более 1,43 мм², ВФ на 5-й минуте менее 0,8 нг/мл, а на 30-й минуте — менее 3,4 нг/мл, а также значение ИЛ-6 менее 3,7 пг/мл.

Для каждого из приведенных диагностических критериев были рассчитаны положительные и отрицательные значения ДК — как для наличия, так и для отсутствия начальной непролиферативной ДРП. Значения ДК и их информативности по Кулльбаку (J) представлены в таблице.

Если информативная мера Кулльбака больше 0,5, признак расценивается как информативный и соответствующее значение ДК суммируется. Выбор порогов задается необходимым уровнем ошибок α и β. Рассчитанный нами порог принятия решения для α=β=5 % (см. материалы и методы) равен ±13. Если сумма ДК превысила порог, принимается диагности-

ческое решение. То есть если у конкретного больного СД сумма ДК каждого диагностического признака равна «+13» и более, то принимается решение о наличии у него начальной непролиферативной диабетической ретинопатии даже при отсутствии офтальмоскопической картины ДРП, а если «-13», то это означает, что ретинопатия отсутствует.

Как видно из таблицы, наиболее информативными для ранней диагностики непролиферативной ДРП являются данные метода витреальной флюорометрии: самая высокая информативность по Кулльбаку (J=7,2), а также стаж СД (J=3,3) и в меньшей степени — уровень ИЛ-6 (J=0,9).

Выводы

1. Показана диагностическая значимость морфометрии перипапиллярных нервных волокон, витреальной флюорометрии и уровня про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10) в ранней диагностике начальной непролиферативной ДР.

2. Создана интегральная система оценки комплекса признаков для ранней диагностики непролиферативной ДРП с учетом возраста, стажа СД, площади невального ободка, уровней витреальной флюоресценции и интерлейкина ИЛ-6. Рассчитаны положительные и отрицатель-

Таблица

Значения диагностических коэффициентов и их информативности по Кулльбаку

Признак	Значение признака	ДК	J
Возраст, лет	> 46	1,6	0,4
	≤ 46	-2,9	0,7
Стаж СД, лет	> 7	3,3	1,2
	≤ 7	-3,5	1,3
Площадь невального ободка, мм ²	≤ 1,43	1,9	0,3
	> 1,43	-0,9	0,1
ВФ на 5-й минуте, нг/мл	> 0,8	4,0	2,4
	≤ 0,8	-12,7	7,2
ВФ на 30-й минуте, нг/мл	> 3,4	9,4	7,2
	≤ 3,4	-8,3	6,4
Иммунологический показатель ИЛ-6, нг/мл	> 3,7	3,4	0,9
	≤ 3,7	-1,9	0,5



ные значения ДК для наличия и отсутствия начальной непролиферативной ДРП для каждого из приведенных диагностических критериев. Рассчитанный нами порог принятия решения для $\alpha=\beta=5\%$ равен ± 13 .

3. Наиболее информативными для ранней диагностики непролиферативной ДРП являются данные метода витреальной флюорометрии ($J=7,2$), а также стаж сахарного диабета ($J=3,3$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сдобникова С. В. Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии / С. В. Сдобникова, Н. К. Мазурина, Г. Е. Столяренко [и др.] // Рус. мед. журнал. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 99-106.

2. Тронько М. Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні / М. Д. Тронь-

ко, А. Д. Чернобров // Здоров'я України. — 2005. — № 18 (127). — С. 15.

3. Bresnick G. H. A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy / G. H. Bresnick, D. B. Mukamel, J. C. Dickinson // Ophthalmology. — 2000. — Vol. 107, N 12. — P. 19-24.

4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 5. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96, N 6. — P. 746-751.

5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie House classification // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, N 5. — P. 786-806.

6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report

number 12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, N 5. — P. 823-833.

7. Fong D. S. Understanding the value of diabetic retinopathy screening / D. S. Fong, J. Gottlieb, F. L. Ferns III [et al.] // Arch. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 119. — P. 758-760.

8. Moss S. E. Factors associated with having eye examinations in person with diabetes / S. E. Moss, R. Klein, B. E. Klein // Arch. of Family Med. — 1995. — Vol. 4. — P. 529-534.

9. World Health Organization. Country and regional data. Prevalence of diabetes in the WHO European Region [Електронний ресурс]. — Режим доступа : WHO.int/diabetes/facts/world_figures/en

10. World Health Organization. Diabetic eye disease / Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. — Geneva (Switzerland) : World Health Organization, 2006.

11. Kullback S. On Information and Sufficiency / S. Kullback, R. A. Leibler // Annals of Mathematical Statistics. — 1951. — Vol. 22. — P. 79-86.

УДК 616.12-009.72-074/.-076

Н. В. Костюшова

ФУНКЦІОНАЛЬНА РОЛЬ -SH І -S-S- ГРУП У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

Одеський державний медичний університет

Порушення балансу між активністю дії прооксидантних чинників і ефективністю систем антиоксидантного захисту організму, яке призводить до окиснювального стресу (ОС), вважається універсальним молекулярним механізмом розвитку багатьох захворювань [3; 9], у тому числі ішемічної хвороби серця (ІХС) [8]. У регуляції цих процесів важливу роль відіграють неферментативні окисно-відновні реакції сульфгідрильних (-SH) і дисульфідних (-S-S-) груп, які належать до компонентів тіол-дисульфідної системи (ТДС): $R-SH \leftrightarrow R-S-S-R$ [9; 10; 12].

З порушенням рівноваги між відновленими (-SH) і окисненими (-S-S-) групами у білках і низькомолекулярних сполуках пов'язані зміна їх структурно-функціонального стану й окис-

нювальна модифікація [7; 9; 10; 12; 15], переокиснення ліпідів мембран і дестабілізація ліпід-білкових зв'язків у ліпопротеїнових комплексах (ЛПК) тощо [1; 3; 6; 11; 13]. Сьогодні порушення метаболізму білкових і низькомолекулярних тіолових сполук, що містять -SH і -S-S- групи, розглядають як важливу ланку порушення окисно-відновного гомеостазу [3; 9; 12; 13; 15], у тому числі при серцево-судинних захворюваннях [11; 14]. Проте поки ще не знайдено відповідь щодо функціональної ролі власне -SH і -S-S- груп білкового і низькомолекулярного походження в розвитку оксидативного стресу при гострому коронарному синдромі (ГКС).

Мета дослідження — з'ясувати функціональну роль білкових і небілкових -SH і -S-S- груп

у розвитку оксидативного стресу при різних клінічних формах гострого коронарного синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 102 пацієнти (чоловіків — 86; жінок — 16 у віці від 28 до 65 років) із гострим коронарним синдромом, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіореанімації Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (Одеса). Усіх хворих обстежували у період до 6–8 год від початку ангінозного нападу. Остаточний діагноз встановлювали на підставі даних клінічного, електрокардіографічного і біохімічного (визначення МВ-КФК, рівня кардіоспецифічного тропоніну I і міоглобіну) досліджень відповідно до



Європейських рекомендацій з діагностики і лікування ГКС [5]. Ретроспективний аналіз цих даних дозволив розподілити хворих на три групи з остаточно сформованим клінічним діагнозом: I група — 49 хворих на нестабільну стенокардію (НС), II група — 27 хворих на гострий інфаркт міокарда без зубця Q (ГІМ Q-) і III група — 26 хворих на гострий інфаркт міокарда із зубцем Q (ГІМ Q+). У дослідженні включено лише тих хворих, у яких клінічний наслідок захворювання був сприятливим. Для з'ясування референтних значень показників, що вивчаються, обстежена контрольна група, до якої увійшли 100 практично здорових добровольців і донорів крові (КГ донорів), у яких були відсутні клінічні, ЕКГ і лабораторні ознаки ІХС (чоловіків — 92 і жінок — 8 у віці від 20 до 65 років).

Вміст білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у сироватці крові (мкмоль/л) визначали методом зворотного амперометричного титрування [9] в модифікації [2]. За співвідношенням між вмістом відновлених (-SH) і окиснених (-S-S-) груп розраховували білковий і небілковий тіол-дисульфідні коефіцієнти (SH/SS коефіцієнт, абс.), значення яких відображають окисно-відновну рівновагу R-SH ↔ R-S-S-R у ТДС [9].

Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові (мкмоль/л). Його визначали у реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за концентрацією ТБК-активних продуктів [4]. Стабільність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК сироватки крові оцінювали за їх міцністю в ефірній пробі (міцність ЛПК) [6]. Міцність ЛПК виражали в умовних одиницях оптичної щільності — ДІ. Причому, що більша величина ДІ, тим меншою була міцність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК.

Унаслідок відповідності вибірок нормальному розподілу Гауса, порівняння вибірових

середніх величин ($M \pm m$) проводили з використанням t-критерію Стьюдента з урахуванням рівня значущості відмінностей між показниками різних груп. За рівень статистичної значущості брали $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані, які наведено в табл. 1 і 2, свідчать, що при всіх клінічних формах ГКС у період до 6–8 год від початку ангінозного нападу зареєстрована однакова спрямованість порушення вмісту як білкових, так і небілкових -SH і -S-S- груп. Вона полягала у вірогідному зниженні вмісту білкових -SH груп, підви-

щенні рівня білкових -S-S- груп і, навпаки, у вірогідному підвищенні вмісту небілкових -SH груп і зниженні рівня небілкових -S-S- груп у хворих на НС, ГІМ Q- і ГІМ Q+ порівняно з аналогічними показниками у КГ донорів. Про особливості порушення окисно-відновних R-SH ↔ R-S-S-R перетворень у білках і низькомолекулярних тіолах при різних клінічних формах ГКС свідчили показники білкового і небілкового SH/SS коефіцієнтів. Так, встановлено, що у хворих на НС ГІМ Q- і ГІМ Q+ білковий SH/SS коефіцієнт був вірогідно нижчим, ніж у КГ донорів, що обумовлено зниженням вмісту відновлених (-SH) і

Таблиця 1

Вміст білкових -SH і -S-S- груп (мкмоль/л), білковий SH/SS коефіцієнт (абс.) у сироватці крові хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому, $M \pm m$

Група обстеження	n	-SH	-S-S-	SH/SS
КГ донорів	100	581,0±4,0	129,0±3,0	4,58±0,11
НС	49	481,0±18,4	165,0±7,0	2,97±0,15
P_1		<0,05	<0,05	<0,05
ГІМ Q-	27	334,0±10,1	256,0±10,9	1,33±0,06
P_1		<0,05	<0,05	<0,05
P_2		<0,05	<0,05	<0,05
ГІМ Q+	26	255,0±17,3	386,0±21,7	0,68±0,06
P_1		<0,05	<0,05	<0,05
P_2		<0,05	<0,05	<0,05
P_3		<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. У табл. 1–3: P_1 — вірогідність відмінностей порівняно з КГ донорів; P_2 — вірогідність відмінностей порівняно з НС; P_3 — вірогідність відмінностей порівняно з ГІМ Q-.

Таблиця 2

Вміст небілкових -SH і -S-S- груп (мкмоль/л), небілковий SH/SS коефіцієнт (абс.) у сироватці крові хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому, $M \pm m$

Обстежувані	n	-SH	-S-S-	SH/SS
КГ донорів	100	0,38±0,01	45,3±1,2	0,0100±0,0003
НС	49	4,4±1,1	39,8±1,3	0,11±0,03
P_1		<0,05	<0,05	<0,05
ГІМ Q-	27	18,2±0,8	35,1±1,0	0,52±0,03
P_1		<0,05	<0,05	<0,05
P_2		<0,05	<0,05	<0,05
ГІМ Q+	26	37,0±2,6	27,1±1,7	1,41±0,14
P_1		<0,05	<0,05	<0,05
P_2		<0,05	<0,05	<0,05
P_3		<0,05	<0,05	<0,05



підвищенням рівня окиснених (-S-S-) груп у білках. Поряд із цим, у хворих на НС ГІМ Q- і ГІМ Q+ небілковий SH/SS коефіцієнт був вірогідно вищим, ніж у КГ донорів, що обумовлено підвищенням вмісту відновлених (-SH) і зниженням рівня окиснених (-S-S-) груп у низькомолекулярних тіолах. Проте порівняно із хворими на НС і ГІМ Q-, у всіх пацієнтів на ГІМ Q+ спостерігалася «інверсія» як білкового, так і небілкового SH/SS коефіцієнтів, тобто зміна співвідношення між вмістом відновлених (SH) і окиснених (-S-S-) груп на протилежне. Це обумовлено занадто різким зниженням вмісту відновлених (-SH) і підвищенням рівня окиснених (-S-S-) груп у білках, і навпаки, підвищенням рівня відновлених (-SH) і зниженням вмісту окиснених (-S-S-) груп у низькомолекулярних тіолах. Тому білковий і небілковий SH/SS коефіцієнти у хворих на ГІМ Q+ були відповідно нижче 1 і вище 1. Важливо зазначити, що у хворих на НС і ГІМ Q- білковий і небілковий SH/SS коефіцієнти, навпаки, завжди були відповідно вище 1 і нижче 1.

Поряд із порушенням вмісту білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у хворих на НС, ГІМ Q- і ГІМ Q+ встановлено вірогідне підвищення рівня МДА, а також ослаблення міцності ліпід-білкових зв'язків у ЛПК порівняно з аналогічними показниками КГ донорів (табл. 3). Причому аналіз даних дозволив встановити, що рівень зазначених вище порушень функціонального стану білкових і небілкових -SH і -S-S- груп, рівня МДА і міцності ліпід-білкових зв'язків у ЛПК вірогідно збільшується залежно від клінічної форми ГКС: НС → ГІМ Q- → ГІМ Q+.

При обговоренні результатів, перш за все, необхідно зупинитися на даних, отриманих при обстеженні КГ донорів. Так, закономірності функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп у сироватці крові КГ

донорів можна пояснити структурними властивостями атома сірки в білках і низькомолекулярних тіолах (глутатіону, цистеїну, гомоцистеїну та ін.), незначною «міграцією» низькомолекулярних тіолів із клітин у периферичну кров, де вони утворюють змішані дисульфідні з білками (R-S-S-P) і дисульфідні низької молекулярної маси (R-S-S-R) [7; 9–15]. На підставі даних літератури й одержаних нами результатів можна зробити висновок, що в сироватці крові КГ донорів наявне збалансоване функціонування про- й антиоксидантних систем. Про це свідчать стабільна рівновага у системі R-SH ↔ R-S-S-R, фізіологічний рівень вмісту МДА та міцності ліпід-білкових зв'язків у ЛПК. Такі результати збігаються з даними інших авторів [6; 9], тому їх значення взято за референтні величини.

Розбалансування окисно-відновних R-SH ↔ R-S-S-R перетворень у білках і низькомолекулярних тіолах у хворих взагалі може бути обумовлено ерозією і розривом атеросклеротичної бляшки; тромбозом коронарних артерій і мікроемболією, а також коронарною вазоконстрикцією та інфарктом міокарда, які є спільною патофізіологічною основою практично усіх клінічних форм при загостренні ІХС [8].

Участь -SH і -S-S- груп у розвитку порушень окисно-відновного стану у хворих підтверджується таким. Встановлено [11; 14], що підвищення вмісту низькомолекулярних тіолів, які містять -SH групи, сприяє зростанню рівня МДА, гідропероксидів, зменшенню частки поліненасичених жирних кислот у ліпідах, утворенню дисульфідних похідних білків і виснаженню антиоксидантних систем. Причому прооксидантні властивості цих сполук пов'язані з відновними властивостями -SH групи і, зокрема, з її здатністю підтримувати іони перехідних металів у відновленому стані, завдяки чому вони перетворюють-

ся на джерело електронів при утворенні активних форм кисню [13; 15].

Ослаблення ліпід-білкових зв'язків у ЛПК сироваток крові хворих може бути обумовлено порушенням реакційної здатності -SH і -S-S- груп білків (апопротеїнів) у цих комплексах [9]. Не виключено також, що дестабілізація ліпід-білкових зв'язків у ЛПК, обумовлена окисною модифікацією не лише білкової, а і ліпідної частини комплексів за рахунок інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів, на що вказує різке підвищення рівня МДА у крові хворих на НС, ГІМ Q- і ГІМ Q+. Тому якщо розглядати ЛПК крові як модель структури ліпопротеїнів клітинних мембран, то процес дестабілізації ліпід-білкових зв'язків у ЛПК є важливою ланкою перекисного окиснення мембран і підвищення мембранної проникності у хворих на ГКС. За таких умов у мембранах клітин і міжклітинному просторі можуть нагромаджуватися ліпопротеї-

Таблиця 3
Вміст МДА (мкмоль/л) і міцність ліпід-білкових зв'язків у ліпопротеїнових комплексах (ДІ) у сироватці крові хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому, M±m

Група обстеження	n	МДА	Міцність ЛПК ¹
КГ донорів	100	4,4±0,2	59,0±2,5
НС	49	9,0±0,5	141,0±4,0
P ₁		<0,05	<0,05
ГІМ Q-	27	14,5±1,0	178,0±7,3
P ₁		<0,05	<0,05
P ₂		<0,05	<0,05
ГІМ Q+	26	26,5±0,9	208,0±6,2
P ₁		<0,05	<0,05
P ₂		<0,05	<0,05
P ₃		<0,05	<0,05

Примітка. ¹ — міцність ліпід-білкових зв'язків у ЛПК визначали за величиною екстинції і виражали в умовних одиницях оптичної щільності (ДІ); що вищим був показник ДІ, тим меншою була міцність ЛПК.



ни низької і дуже низької щільності, зменшуватися продукція сірковмісних глікозаміногліканів [11; 13]. Як вказують автори, це призводить до зниження еластичності стінки судини, активізації процесів проліферації гладком'язових клітин, що відіграє важливу роль у розвитку атеротромбозу. Крім того, згідно з даними, що наведені в роботі [1], найважливіші зміни в мембранних структурах при перекисному окисненні ліпідів обумовлені дією перекисного окиснення на мембранні білки й окисненням тіолових сполук і SH- груп мембранних білків. Як вказує автор, ці процеси ініціюють розвиток неферментативної реакції SH- груп із вільними радикалами ліпідів, унаслідок чого утворюються сульфгідрильні радикали, дисульфіди або похідні сульфенової кислоти, які характеризуються сильними окиснювальними властивостями. З урахуванням даних, наведених вище, ми вважаємо, що порушення функціонування білкових і небілкових -SH і -S-S- груп при загостренні ІХС може призводити до радикальної перебудови режимів життєдіяльності клітин, порушення інтенсивності метаболізму, активації та інактивації багатьох біологічно активних речовин і, тим самим, впливати на ті біохімічні та фізіологічні процеси, які залежать від їх функціонального стану.

Отримані результати наочно демонструють, що в розвитку розладів компенсаторних можливостей систем детоксикації й антиоксидантного захисту при різних клінічних формах ГКС важливу роль відіграють порушення співвідношення між відновленими (-SH) і окисненими (-S-S-) групами у білках і низькомолекулярних тіолах, інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів і дестабілізація ліпід-білкових зв'язків у ЛПК. Тому, з урахуванням патофізіологічної основи і клінічних проявів ГКС, значення одержаних показників можна розглядати як лабораторні критерії компен-

сованого порушення окисно-відновного гомеостазу при НС, оксидативного стресу — при ГІМ Q- і оксидативного дистресу — при ГІМ Q+.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А. Роль нарушенный липидного слоя в развитии патологических процессов / Ю. А. Владимиров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1998. — № 4. — С. 7-17.

2. Влияние гликопротеинов антигена ВИЧ и морфина на сопутствующую реакцию высвобождения Ag⁺-чувствительных SH-содержащих небелковых соединений при взаимодействии «антиген-антитело» / В. В. Костюшов, О. Л. Тымчишин, С. Л. Кутковец [и др.] // Украинский биохимический журнал. — 2002. — Т. 74, № 1. — С. 62-70.

3. Гончарук Є. Г. Вільнорадикальне окиснення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля / Є. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журнал академії медичних наук України. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 131-150.

4. Данилова Л. А. Справочник по лабораторным методам исследования / Л. А. Данилова. — М. : Питер, 2003. — 376 с.

5. Долженко М. Н. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома / М. Н. Долженко // Український медичний вісник Therapia. — 2006. — № 2 (02). — С. 5-12.

6. Запорожан В. Н. Клиническое значение показателей тиол-дисульфидной системы при ВИЧ-инфекции / В. Н. Запорожан, И. И. Бокал, В. В. Костюшов // Журнал академии медицинских наук Украины. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 175-187.

7. Кулинский В. И. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатион-трансферазы, глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. — 2009. — Т. 55, вып. 3. — С. 255-277.

8. Системний характер порушень метаболізму, активності запалення, оксидантного стресу та атерогенності плазми у хворих на ішемічну хворобу серця / В. В. Братусь, Т. В. Талаєва, В. В. Амброскіна [та ін.] // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 3. — С. 8-18.

9. Соколовский В. В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В. В. Соколовский. — СПб. : МАПО, 1996. — 33 с.

10. Торчинский Ю. М. Сера в белках / Ю. М. Торчинский. — М. : Наука, 1977. — 303 с.

11. Шевченко О. П. Гомоцистеин / О. П. Шевченко, Г. А. Олефиренко, Н. В. Червякова. — М. : Реафарм, 2002. — 48 с.

12. Cysteine/cystine couple is a newly recognized node in the circuitry for biologic redox signaling and control / J. P. Jones, Y. M. Go, C. L. Anderson [et al.] // FASEB Journal. — 2004. — Vol. 18, N 11. — P. 1246-1248.

13. Hua Long L. Oxidation and generation of hydrogen peroxide by thiol compounds in commonly used cell culture media / L. Hua Long, B. Halliwell // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 286, N 5. — P. 991-994.

14. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease / P. Durand, M. Prost, N. Loreau [et al.] // Lab. Invest. — 2001. — Vol. 81, N 5. — P. 645-672.

15. Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other aminothiols in plasma comprise the redox thiol status — a possible element of the extracellular antioxidant defense system / P. M. Ueland, M. A. Mansoor, A. B. Guttormsen [et al.] // J. Nutr. — 1996. — Vol. 126, N 4 (Suppl.). — P. 1281-1284.



О. В. Коноваленко

НОВИЙ СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський державний медичний університет

На цукровий діабет (ЦД) у розвинутих країнах хворіють 2–5 % населення, а в країнах, що розвиваються, — 10–15 %. Кожні 10–15 років кількість хворих на ЦД подвоюється. Драматизм і важливість проблеми зумовлюють велика поширеність ЦД, висока летальність і рання інвалідизація хворих [1]. Тому проблема ЦД набуває глобального характеру і стає значним медико-соціальним тягарем для всіх країн.

Гіперглікемія — це потужний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Зростання рівня глікозованого гемоглобіну на 1 % збільшує ризик серцево-судинних захворювань на 18 %, ішемічної хвороби серця — на 13 %, інсульту — на 17 %, периферичних захворювань судин — на 28 % [2].

Зважаючи на те, що інсуліни середньої та тривалої дії не забезпечують достатньої імітації вмісту базального інсуліну, було впроваджено методику постійної підшкірної ін'єкції інсуліну (ППІІ), що забезпечує більш точне надходження інсуліну до організму і знижує ризик гіпоглікемій ефективніше, ніж багаторазові щоденні ін'єкції (БЩІ) інсуліну [3]. У хворих на ЦД 1 типу (ЦД-1) за ППІІ вірогідно нижчою є добова потреба в інсуліні, ніж у хворих, які отримують БЩІ [4].

Водночас у сучасних умовах ще більш актуальними є слова Джосліна про те, що «інсулінотерапія — втрата часу і ресурсів, якщо хворий не проводить самоконтроль». Численні дослідження показали, що пацієнти, які проводять частий контроль глюкози, мають кращі по-

казники компенсації та більш низький рівень глікозованого гемоглобіну (HbA_{1c}) [5].

Підтверджується теорія про участь цитокінів запалення — інтерлейкінів, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) — у розвитку інсулінорезистентності, так і розвитку ускладнень ЦД [6–8].

Метою даного дослідження було вивчення порівняльної ефективності ППІІ та безперервного моніторингу глікемії (БМГ) у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 на рівень HbA_{1c} , а також рівень одного з індикаторів запалення — ФНП- α .

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні було проаналізовано дані 120 хворих на ЦД, серед яких 70 (58,3 %) страждали на ЦД-1, решта — 50 (41,7 %) хворих — на ЦД-2. Усі пацієнти хворіли на ЦД понад 1 рік і отримували стандартну інсулінотерапію більше 3 міс. Рівень гемоглобіну A_{1c} у всіх хворих перевищував 8,5 %; рівень глюкози натщесерце більше 8 ммоль/л і постпрандіальний рівень глюкози більше 11,0 ммоль/л. Аналіз рівня HbA_{1c} проводили за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора A-15 (Biosystem, Spain) через 2 та 6 міс. після початку ППІІ. За допомогою ППІІ вводили глюлізин (групи 3, 4) або проводили інсулінотерапію за допомогою комбінації ізофан інсулін + інсулін аспарт (БЩІ, групи 1, 2). Застосовували препарати епайдра (глюлізин, виробництво Sanofi Aventis), протафан флекспен (ізофан інсулін, виробництво Novo Nordisk),

новорапід (аспарт інсулін, виробництво Novo Nordisk). Для ППІІ використовували прилад Medtronic MiniMed Insulin Pump 712 (USA). Рівень ФНП- α визначали за допомогою автоматичного хемілюмінесцентного аналізатора Immulite (Siemens, USA).

Контроль рівня глюкози проводили за допомогою глюкометра (групи 1, 3) або системи БМГ (групи 2, 4). Дослідження проводили на базі Одеського державного медичного університету і многопрофільної діагностичної лабораторії Одеси.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування комбінації БЩІ з БМГ протягом 2 і 6 міс. у хворих на ЦД-1 знизило рівень глікозованого гемоглобіну на 11,4 та 22,3 % відповідно, порівняно з хворими, які отримували БЩІ ($P < 0,05$) (табл. 1). Постійна підшкірна ін'єкція інсуліну протягом 2 і 6 міс. знизила рівень глікозованого гемоглобіну на 34,1 і 29,1 % відповідно, порівняно з групою, в якій хворі отримували БЩІ ($P < 0,05$). Також ППІІ протягом 2 міс. забезпечувала зниження рівня глікозованого гемоглобіну на 25,7 % щодо хворих, у яких комбінували БЩІ з постійним моніторингом глюкози ($P < 0,05$).

Поєднання інсулінової помпи з БМГ забезпечувало найнижчий рівень глікозованого гемоглобіну як через 2, так і через 6 міс. лікування. Так, вищевказане поєднання знижувало рівень глікозованого гемоглобіну на 45,5 і 52,1 % відповідно, порівняно з хворими, які отримували БЩІ; на 38,5 і 38,6 %



Таблиця 1

Рівень глікозованого гемоглобіну під час багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну, постійних підшкірних ін'єкцій інсуліну та безперервного моніторингу глікемії у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу, %

Глікозований гемоглобін, %	Режим лікування			
	БЩІ	БЩІ + БМГ	ППІІ	ППІІ + БМГ
ЦД-1				
через 2 міс.	12,3±1,2	10,9±1,1*	8,1±0,7*#	6,7±0,9*#
через 6 міс.	11,7±1,3	9,1±0,9*	8,2±0,6*	5,6±0,8*#
ЦД-2				
через 2 міс.	13,8±1,3	9,8±1,2*	7,2±1,2*#	6,8±0,9*#
через 6 міс.	12,3±1,2	8,5±1,3*	6,5±0,9*	5,8±1,0*#

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $P < 0,05$ — щодо хворих, які отримували БЩІ; # — $P < 0,05$ — щодо хворих, які проводили БЩІ і БМГ.

відповідно, порівняно з пацієнтами, яким проводили БЩІ та постійний моніторинг рівня глюкози ($P < 0,05$). Водночас поєднання ППІІ з БМГ не забезпечувало вірогідного зниження рівня глікозованого гемоглобіну щодо групи з ізолюваним використанням ППІІ. Також жоден із чотирьох режимів інсулінотерапії протягом 6 міс. не забезпечував вірогідного зниження рівня глікозованого гемоглобіну щодо аналогічних показників, отриманих через 2 міс. лікування.

Поєднання БЩІ з постійним моніторингом рівня глюкози протягом 2 і 6 міс. у хворих на ЦД-2 забезпечувало зниження показника глікозованого гемоглобіну на 29,0 і 30,9 % відповідно, порівняно з аналогічними показниками під час БЩІ ($P < 0,05$) (див. табл. 1). У результаті ППІІ протягом 2 і 6 міс. рівень глікозованого гемоглобіну знизився на 47,8 і 47,2 % відповідно, порівняно з групою, що перебувала на БЩІ ($P < 0,05$). Також двомісячне перебування на ППІІ знизило рівень глікозованого гемоглобіну на 26,5 % щодо групи, в якій хворі отримували БЩІ з БМГ ($P < 0,05$). Але найбільше зниження рівня глікозованого гемоглобіну спостерігали при поєднаному використанні ППІІ з БМГ протягом 2 і 6 міс. Так, вищевказана комбінація знижувала рівень глікозо-

ваного гемоглобіну на 50,7 і 52,5 % відповідно, порівняно з хворими, які перебували на БЩІ; на 30,6 і 31,8 % відповідно, порівняно з групою, в якій отримували БЩІ разом із БМГ ($P < 0,05$). Водночас додавання до ППІІ постійного моніторингу

рівня глюкози не забезпечувало вірогідного зниження рівня глікозованого гемоглобіну ані через 2, ані через 6 міс., порівняно з використанням лише ППІІ.

Комбінування постійного моніторингу рівня глюкози з БЩІ у хворих на ЦД-1 не спричинило вірогідних змін рівня ФНП- α у плазмі у їх крові, порівняно з хворими, які отримували лише БЩІ (табл. 2, рисунок). Водночас перехід хворих на ППІІ призвів до зниження рівня ФНП- α на 19,9 % через 2 міс. лікування і на 18,6 % через 6 міс. щодо групи, в якій хворі перебували на БЩІ ($P < 0,05$). Поєднання інсулінової помпи з БМГ протягом 2 і 6 міс. забезпечило зниження рівня ФНП- α на 30,9 і 27,9 % відповідно, порівняно з хворими, які перебували на БЩІ, а також на 27,7 і 27,3 % відповідно, порівняно з групою хворих, в якій пацієнти отримували БЩІ з постійним

Таблиця 2

Рівень фактора некрозу пухлин у крові під час багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну, постійних підшкірних ін'єкцій інсуліну та безперервного моніторингу глікемії у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу

Рівень ФНП- α в крові хворих, пкг/мл	Режим лікування			
	БЩІ	БЩІ + БМГ	ППІІ	ППІІ + БМГ
ЦД-1				
через 2 міс.	13,6±1,5	13,0±1,2	10,9±1,3*	9,4±0,9*#
через 6 міс.	12,2±1,4	12,1±1,6	9,9±0,8*	8,8±1,1*#
ЦД-2				
через 2 міс.	15,4±1,8	14,6±1,4	12,8±1,2*	11,8±1,5*#
через 6 міс.	15,0±1,5	14,1±1,4	9,9±1,0*#	9,8±1,3*#

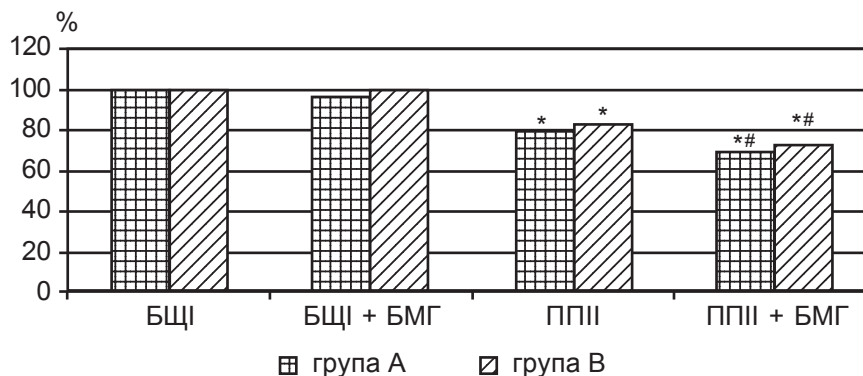


Рисунок. Рівень ФНП- α в плазмі хворих на ЦД-1 під час БЩІ терапії, ППІІ та БМГ: * — $P < 0,05$ — щодо групи 1; # — $P < 0,05$ щодо групи 2; група А — двомісячне лікування; група Б — шестимісячне лікування

моніторингом глюкози ($P < 0,05$). Жодна зі схем інсулінотерапії протягом 6 міс. не забезпечила вірогідного зниження рівня ФНП- α щодо результатів, отриманих через 2 міс. терапії.

Поєднання БЩІ з БМГ не забезпечувало вірогідного зниження рівня ФНП- α в плазмі хворих на ЦД-2 щодо хворих під час ізольованої БЩІ (див. табл. 2). У той же час інсулінова помпа знизилася рівень ФНП- α на 16,9 % через 2 міс. лікування і на 34,0 % через 6 міс. лікування щодо групи хворих, яка перебувала на БЩІ ($P < 0,05$). Додавання до інсулінової помпи БМГ протягом 2 і 6 міс. знизило рівень ФНП- α на 23,4 і 34,7 % відповідно, порівняно з хворими, які отримували БЩІ, і на 19,2 і 30,5 % відповідно, порівняно з групою хворих, які перебували на БЩІ з постійним моніторингом рівня глюкози. Проте в жодній із чотирьох груп не відбулося вірогідного зниження рівня ФНП- α в плазмі через 6 міс. лікування, порівняно з відповідними показниками двомісячного лікування.

Висновки

Сьогодні метою лікування ЦД є зниження рівня HbA_{1c} нижче 6,5 %; ця величина відображає компенсацію ЦД, тимчасом

як показники від 7,1 до 7,5 % — субкомпенсацію, величини більше 7,6 % вказують на декомпенсацію [8]. Поєднання БЩІ з БМГ у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 знизило рівень глікозованого гемоглобіну, але компенсації досягти не вдалося. Застосування ППІІ у хворих на ЦД-2 забезпечило досягнення стану субкомпенсації. Нарешті, поєднання ППІІ з БМГ у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 дозволило досягти цільових значень глікозованого гемоглобіну — нижче 6,5 %, що має запобігти розвитку судинних ускладнень ЦД або загальмувати його.

Застосування БМГ разом із БЩІ у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 не забезпечувало вірогідного зниження рівня ФНП- α . Водночас ППІІ й особливо поєднання ППІІ разом із БМГ у хворих на ЦД-1 і ЦД-2 вірогідно знижувало рівень ФНП- α . Зниження рівня ФНП- α відбувалось одночасно зі зниженням рівня глікозованого гемоглобіну. Отже, визначення ФНП- α можна розглядати як метод оцінки ефективності нових способів лікування ЦД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сергеева-Кондраченко М. Ю. Клинико-патологические аспекты развития осложнений при сахарном диабете 1 типа и возможности их коррекции / М. Ю. Сергеева-Кондраченко

// Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 6 (12). — С. 26-34.

2. Маньковский Б. Предотвращение сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета / Б. Маньковский // Вісник фармакології та фармацевції. — 2007. — № 2. — С. 20-25.

3. Shalitin S. The Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age Group / S. Shalitin, M. Phillip // Horm. Res. — 2008, May 20. — Vol. 70 (1). — P. 14-21.

4. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis / K. Jeitler, K. Horvath, A. Berghold [et al.] // Diabetologia. — 2008, Jun. — Vol. 51 (6). — P. 941-951.

5. Павлова М. Г. Обучение и самоконтроль в комплексном лечении сахарного диабета / М. Г. Павлова // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 5 (11). — С. 71-74.

6. Navarro-Gonzalez Juan F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / Juan F. Navarro-Gonzalez, Carmen Mora-Fernandez // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19. — P. 433-442.

7. TNF-mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations / Antonia M. Jousen, Sven Doehmen, Minh L. Le [et al.] // Molecular Vision. — 2009. — Vol. 15. — P. 1418-1428.

8. Обучение самоконтролю детей и подростков, больных сахарным диабетом, и членов их семей / И. Дедов, Т. Кураева, В. Петеркова, Л. Щербачева // Диабетик. — 2004. — № 3. — С. 7-19.





УДК 616.12-008.46-053.9

Л. А. Ковалевська, Т. В. Вороніна

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ: ДЕ ЗВОЛІКАЛИ, ДЕ НЕ ПОСПІШАЛИ, І ЧИ ДОВЕДЕТЬСЯ ПРИСКОРЮВАТИ ТЕМП?

Одеський державний медичний університет,
Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — поширений, багатопричинний і небезпечний синдром, що набуває статусу окремого захворювання та епідемії. Серед дорослого населення розвинених країн поширеність ХСН становить 2–3 %, серед осіб у віці старше 70 років досягає 10–20 % (хоча дані епідеміологічних досліджень ХСН суперечливі та розпливчасті, наприклад у Фрамінгемському дослідженні та NHANES; а також за результатами G. F. Cleland [1]) і продовжує неухильно зростати. Така тенденція зумовлена багатьма факторами:

— інертністю на практиці, а іноді й лікарською непоінформованістю про останні європейські й американські посібники з лікування ХСН;

— успіхами у лікуванні пацієнтів з гіпертонічною хворобою та гострим інфарктом міокарда, що дозволяє більшій кількості таких хворих доживати до стадії ХСН;

— старінням населення, що спостерігається в багатьох країнах світу;

— відсутністю чітких заходів щодо профілактики розвитку ХСН у осіб із серцево-судинними захворюваннями.

Цікаві відомості наведені М. Х'юстоном у книзі «Судинна біологія в клінічній практиці»: «атеросклероз починається в молодому віці [2–4]:

1. Дослідження патобіологічних детермінант атеросклерозу у молодих осіб (PDAY) віком 15–19 років при секції [2]:

— у 60 % обстежених мали місце відкладення холестерину в черевній аорті;

— у 60 % були виявлені жирові смуги в правій коронарній артерії.

2. Дослідження при автопсії [3]: виражена ІХС була виявлена в середньому віці 22 роки.

3. Дослідження Holman [4]:

— жирові смуги в аорті: 1-ше десятиріччя життя;

— жирові смуги в коронарних артеріях: 2-ге десятиліття життя;

— фіброзні бляшки / ІХС: 10–30 років життя».

Нещодавно Американська асоціація серця розробила нову класифікацію серцевої недостатності (СН), що ґрунтується на клінічних і патофізіологічних даних (стадії А–D) [5], відновивши тим самим класифікацію СН Нью-Йоркської асоціації серця, до якої, треба чесно зізнатися, деякі колеги так і не встигли «адаптуватися» на прак-

тиці. Розподіл СН на стадії виявився досить раціональним: по-перше, здійснюється оцінка прогнозу СН залежно від проведення необхідного лікування, по-друге, показано, що запобігання розвитку СН на стадіях А і В — це дійсно можливо та досяжно.

Стадія А — пацієнти, які мають фактори ризику розвитку СН (вік, гіпертонія, куріння, дисліпідемія, цукровий діабет, ожиріння, токсини, гени). На цій стадії передбачається модифікація способу життя, корекція підвищеного артеріального тиску (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатори ренін-ангіотензину-II (рецепторів підтипу AT1) (БРА), блокатори адренорецепторів (БАБ)), контроль метаболічного синдрому. Однак дія на запобігання СН у стадії А не вивчена.

Стадія В — хворі зі структурними змінами серця без симптомів СН (гіпертрофія, інфаркт міокарда, посилений апоптоз, фіброз); використовують усі заходи стадії А, також призначають ІАПФ, БАБ, тiazидні діуретики, в окремих категоріях хворих передбачена імплантація дефібрилятора.



Стадії С і D — пацієнти з клінічним синдромом (систолична, діастолічна дисфункції шлуночка).

Стадія С — структурне ураження серця з симптомами СН у минулому або теперішньому часі. Проводяться всі заходи стадій А і С, обмеження солі. Для постійного прийому: діуретики, ІАПФ, БАБ; для окремих категорій хворих — антагоністи альдостерону, БРА, дигоксин, нітрати, бівентрикулярна електрокардіостимуляція або імплантовані дефібрилятори [5].

Стадія D — рефрактерна СН. Необхідне проведення спеціалізованих втручань, аж до трансплантації серця.

Антитромбоцитарну терапію і статини призначають усім пацієнтам з атеросклерозом і цукровим діабетом за відсутності протипоказань. Блокада рецепторів альдостерону використовується для запобігання СН у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда.

Нині ми маємо «терапевтичні важелі впливу» на СН із дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Однак успішність лікування СН зі збереженою функцією ЛШ (це більш широке поняття, яке включає будь-які прояви СН з фракцією викиду (ФВ) > 45 %) є важкодоступною, хоча питома вага цієї групи пацієнтів досить висока — від 35 до 50 % [6]. За часів бурхливого розвитку високотехнологічних методів дослідження серця традиційні діагностичні прийоми (збір скарг і анамнезу, пальпація, перкусія, аускультация) витісняються з клінічної практики, а клініцисти легко стають заручниками методів візуалізації, які використовуються для встановлення діагнозу. Показники серцевого викиду не є патогномонічними ознаками СН. У деяких оглядах [7; 8] підкреслювалася розбіжність між показниками дисфункції ЛШ і клінічною симптоматикою СН. В останні роки обговорюється питання про прогресуючу

СН за нормальних значень ФВ ЛШ [9; 10]. Діастолічну СН (це тільки випадки СН з підтвердженим порушенням діастолічної функції ЛШ) порівнюють із монстром з озера Лох-Несс, якого ніхто не бачив. Невипадково цей варіант СН стали називати «сирітською хворобою» (orphan disease) [11].

На що ми сьогодні повинні націлювати наших колег-функціоналістів при проведенні ехокардіографії (ЕхоКГ)? Оцінка відношення Е / А (співвідношення раннього та пізнього компонентів діастолічного потоку на мітральному клапані), яка зараз найчастіше використовується в нашій країні, у більшості випадків є малоінформативною [12]. Які необхідні етапи дослідження?

1. Вимірювання товщини стінок серця й об'єм передсердь у 4-камерній позиції.

2. Аналіз показника А_г — потік, що наповнює ЛШ, спрямований у бік легеневиких вен. Вперше показано [13], що амплітуда і тривалість А_г поряд з об'ємом передсердь — показники, які найкращою мірою корелюють зі ступенем задишки.

3. Згідно з Європейськими рекомендаціями, першорядне значення в оцінці діастолічної функції ЛШ належить показнику Е / Е_m [12], який дозволяє співвіднести ранній діастолічний потік на мітральному клапані Е (характеристика «перепаду» тиску) із раннім діастолічним розслабленням міокарда (характеризує, наскільки при цьому зсувається стінка ЛШ, наскільки виражена релаксація ЛШ), що визначається методом тканинної доплерографії.

4. Оцінка часу ізоволюметричного розслаблення (IVRT).

5. Вимірювання часу уповільнення швидкості кровотоку в ранню фазу діастолі (DT).

Значна увага останнім часом приділяється біомаркерам, які мають прогностичне значення у хворих із ХСН. Зокрема, мова

йде про так званий мозковий натрійуретичний пептид (м-НУП), який є об'єктивним індикатором тяжкості ХСН. Професор J. Mant із групою дослідників з Кембриджа вивели правило: пацієнтам із задишкою, які мають передумови до розвитку СН, варто відразу провести ЕхоКГ, якщо вони мають інфаркт міокарда в анамнезі, шуми в базальних відділах легень або набряки ніг (у чоловіків). У всіх інших випадках необхідно провести аналіз крові і, якщо він позитивний, — ЕхоКГ. Автори роблять висновок, що слід внести зміни до цих рекомендацій NICE. По-перше, м-НУП або термінальний фрагмент його попередника, а не ЕКГ, має бути тестом вибору щодо діагностики СН. По-друге, деякі пацієнти повинні направлятися безпосередньо на проведення ЕхоКГ без попереднього обстеження [14]. У 2009 р. відносно цього біомаркера в дослідженнях PRIMA і Signal-HF були отримані заслужуючі на увагу результати, які продемонстрували, що регулярне визначення м-НУП не впливає на покращання прогнозу при клінічно орієнтованому веденні пацієнтів, зокрема, не змінює показників смертності і частоти госпіталізації. Ці відомості стали підставою для висновку про недоцільність витрат, пов'язаних із визначенням м-НУП. Так відбувся перегляд ролі цього біомаркера в оцінці динаміки стану хворих із ХСН, де, як і раніше, головним критерієм залишаються клінічні симптоми. Точно, як у Фрідріха Ніцше: «Повільність властива пізнанню». Адже в багатьох лікувальних закладах, через деякі причини, так і не встигли «відчутти» цей біомаркер у повсякденній роботі... Або, може, вигідніше не затівати великомасштабні реформи з дрібномасштабним виходом?

Заслужують на увагу результати дослідження RE-LY,



спеціально не спланованого для хворих із ХСН, тим не менш, у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП), третину яких становлять хворі з ХСН, порівнювалися можливості впливу двох препаратів на прогноз. Один із них — новий пероральний антикоагулянт дабігатран, який відноситься до прямих інгібіторів тромбіну; другий — варфарин — відомий антикоагулянт, який широко застосовується в клінічній практиці з метою профілактики тромботичних ускладнень, перш за все інсульту, у пацієнтів із ФП. За результатами дослідження, яке включало більше 18 тис. пацієнтів, дабігатран у дозуванні 150 мг 2 рази/добу (також використовували дозування 110 мг 2 рази/добу) виявився більш ефективним щодо запобігання інсультів і зниження смертності порівняно з варфарином, який використовувався у стандартному дозуванні. Дабігатран продемонстрував безпеку, яку можна порівняти з варфарином. Ці важливі дані, безумовно, знайдуть застосування в майбутніх рекомендаціях як з лікування хворих із ФП, так і з ХСН.

З метою запобігання СН, а також іншим серцево-судинним ускладненням у 2009 р. на Європейському кардіологічному конгресі в Барселоні були представлені результати дослідження KYOTO Heart Study, які доповів професор Х. Мацубара. Дослідниками було показано, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) високого кардіоваскулярного ризику контроль АТ на цільовому рівні, досягнутий шляхом приєднання блокатора рецепторів ангіотензину II валсартану (добовою дозою до 160 мг) до недостатньо ефективної базисної антигіпертензивної терапії протягом більше ніж 3-річного спостереження, знижує ризик досягнення комбінованої кінцевої точки (всі фатальні та нефатальні кардіо- і цереброваску-

лярні події, включаючи госпіталізацію у зв'язку з СН) на 45 % порівняно з аналогічним рівнем контролю АТ за допомогою інших антигіпертензивних засобів [15]. Уже сьогодні результати цього дослідження можуть широко використовуватися клініцистами.

У Франції в 2009 р. завершилося невелике дослідження В-CONVINCED, яке становить певний клінічний інтерес щодо тактики лікування декомпенсованих пацієнтів, госпіталізованих на фоні стандартного лікування з використанням бета-блокаторів. Згідно з результатами дослідження, такі показники, як динаміка клінічного стану, тривалість перебування в стаціонарі та смертність у наступні 3 міс., у хворих, яким скасували бета-блокатори під час декомпенсації ХСН, були порівняні з такими у пацієнтів, які продовжували приймати зазначені препарати. Було зроблено попередній висновок про відсутність необхідності відміни бета-блокаторів у хворих із ХСН у стані декомпенсації.

У дослідженнях СНАТ (Австралія) та CHANCE (Росія) продемонстровані доцільність і важливість широкого впровадження, крім стандартного лікування, немедикаментозної допомоги — підтримання постійного телефонного контакту: надавалися додаткові матеріали з самоконтролю клінічного стану та навчальні програми. У результаті ці пацієнти мали кращий функціональний клас ХСН, рідше виникала потреба в госпіталізації з приводу декомпенсації кровообігу та внаслідок будь-яких причин, вірогідно знизився рівень смертності порівняно з хворими, які не отримували немедикаментозну допомогу. Безсумнівно, такий підхід виявився більш вигідним із фармакоеконімічної точки зору.

На щорічній сесії Американського коледжу кардіологів (American College of Cardiology

— ACC) у 2009 р. були озвучені дані дослідження, проведеного С. О'Коннор і співавторами. Згідно з цими результатами, регулярні фізичні вправи (5 разів на тиждень по 40 хв) пов'язані з вірогідним зниженням показника «серцево-судинна смертність + частота госпіталізацій з приводу серцевої недостатності» на 15 %.

За підтримки провідних світових спеціалістів у галузі лікування ХСН був створений сайт Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) для навчання та інформаційної підтримки хворих зазначеної категорії. Планується розробка інших версій сайту, зокрема російськомовної, що має відкрити додаткові можливості для інформування великої кількості пацієнтів із ХСН і в Україні [15].

Зараз апробується ціла низка нових препаратів, які, можливо, будуть застосовуватися в подальшому у хворих із СН. На сесії ACC у 2009 р. були наведені обнадійливі дані дослідження pre-RELAX-AHF, в якому вивчали ефекти застосування гормонального вазодилатора релаксину при гострій СН. Найбільша клінічна та гемодинамічна ефективність цього препарату була досягнута за використання його в дозуванні 60 мг на добу.

Отримані результати дослідження з використанням активатора міозину, в якому показана здатність даного препарату покращувати систолічну функцію ЛШ. Триває вивчення можливостей лікування декомпенсованої ХСН нового препарату, що належить до групи неглікозидних ізотропних засобів істароксиму. Однак результати цих так званих пілотних досліджень зараз не дозволяють сформулювати остаточні висновки про роль і місце нових засобів у веденні тяжких хворих і зумовлюють необхідність проведення в подальшо-



му більш великих багатоцентрових досліджень.

У дослідженні PROTECT з участю більше 2 тис. пацієнтів із гострою СН була доведена неефективність блокади аденозинових А1 рецепторів щодо зменшення клінічних симптомів, вираженості ниркової дисфункції та поліпшення результатів захворювання. Використовувався ролофілін, який раніше в пілотних дослідженнях показував обнадійливі результати.

В останні роки ведеться багато розробок у галузі лікування СН, і далеко не завжди дослідники отримують очікувані результати. Це свідчить про те, що в розумінні механізмів розвитку СН у нас є ще певні прогалини. Однак дискусійними в проблемі СН залишаються питання:

— доповнення суб'єктивних характеристик класифікації NYHA (оцінок задишки та стомлюваності) кількісною оцінкою не тільки об'єктивних критеріїв переносимості навантажень, але й показниками резервів скорочувальної функції, можливо, з використанням широкодоступного парного тесту 6-хвилинної ходьби, тобто необхідний подальший пошук об'єктивних простих еквівалентів задишки та відчуття втоми; потрібний аналіз у вигляді «тривимірної моделі», яка складається з величини виконаного навантаження (ходьба, велоергометр, тредміл і т. д.), часу відновлення функції та величини резервів адаптації [16];

— вивчення діастолічної функції ЛШ;

— дисфункція правих відділів серця;

— патологія перед- і післянавантаження [17];

— формування ендотеліальної дисфункції з урахуванням зміни ступеня експресії певних генів, відповідальних за функціонування ендотеліальних клітин; вивчення одного з основ-

них регуляторів експресії генетичної інформації — системи факторів транскрипції (наприклад, Nuclear Factor- κ B (NF- κ B)) [18];

— застосування різних інженерних пристроїв у пацієнтів із некомпенсованою ХСН (тривала вагусна стимуляція за допомогою спеціального імплантованого пристрою тощо);

— впровадження фармакогеноміки — нової науки про те, як генетика впливає на індивідуальну реакцію на конкретні ліки, що дозволить після фармакогенетичного тестування вибрати хворому необхідні лікарські препарати з найменшою кількістю або з відсутністю побічних реакцій або виявити пацієнтів, у яких медикаменти спричинюють побічні ефекти, що робить прийом ліків небезпечним [19];

— раціональна терапія пацієнтів різних вікових груп.

У жовтні 2009 р. професор Брайан Вільямс (Великобританія) доповів на спеціальному симпозиумі Boehringer Ingelheim про можливість зниження залишкового ризику, зокрема у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), за допомогою призначення лікування на ранніх стадіях розвитку захворювання [20]. Цю концепцію, безумовно, необхідно розвивати і брати на озброєння при веденні пацієнтів з іншими серцево-судинними захворюваннями. Сьогодні існують певні труднощі з самою концепцією кардіоваскулярного ризику. У міжнародних посібниках переважає ідея зниження найближчого високого ризику, що також збігається з думкою практичних лікарів.

Під високим кардіоваскулярним ризиком розуміють наявність певних факторів ризику (зокрема АГ, ушкодження органів-мішеней — гіпертрофії ЛШ, альбумінурії, ретинопатії, видимих структурних змін судин і т. д.). Але захворювання та його ускладнення діагнос-

товано, і лише після цього, як правило, приймається рішення про початок терапії. «Проте відбувається так, що поява перших ознак кардіоваскулярного захворювання є фатальною подією», — вказує Б. Вільямс [20]. Виникає закономірне питання: невже не можна уникнути цього згубного для пацієнта зволікання? «Чим більше ми зволікаємо з призначенням лікування, тим менше можливостей залишається для реалізації всього його потенціалу». «Вік, — на думку вченого, — не є фактором ризику, а являє собою маркер кумулятивного впливу факторів ризику. Чим довше триває вплив будь-якого фактора, тим вищим буде ризик». Впливати можна лише на деякі фактори ризику.

«В даний час оцінка кардіоваскулярного ризику базується на прогнозуванні короткострокового ризику, що, очевидно, сприяє тому, що лікування отримують в основному літні хворі, які за роки свого життя “накопичили” високий ризик найближчих судинних подій. Такий підхід позбавляє ефективної терапії більш молодих пацієнтів, у яких короткостроковий ризик є низьким, але одночасно є значно більш високий потенціал для профілактики захворювань і зниження віддаленого ризику», — вважає Б. Вільямс [20]. Виходить, на практиці у разі кардіоваскулярних захворювань ми чекаємо доти, поки у пацієнта вже не з'являться клінічні ознаки цієї патології? З цієї точки зору, дуже цікавою є нова концепція, що розмежовує профілактику захворювання та профілактику подій: «Недопущення розвитку кардіоваскулярного захворювання, безсумнівно, є значно ефективнішим, ніж запобігання подіям». Підтримали дану концепцію американські дослідники Vasan і Kannel у статті одного з останніх номерів журналу *Circulation*,



де було зміщено увагу з оцінки найближчого ризику на прогнозування ризику протягом усього подальшого життя. У свою чергу, це дасть можливість здійснювати більш ранню профілактику, а також більш ефективний скринінг і лікування молодих пацієнтів. Зрештою, такий підхід мінімізує й економічні витрати. В одному з висновків професора Б. Вільямса пролунало те, що «сучасна терапія повинна рухатися в напрямку більш ефективної профілактики, що ґрунтується на прогнозуванні ризику протягом усього життя» [20].

У 2010 р. кардіологи світу з цікавістю чекають на результати кількох великих досліджень із застосуванням препаратів, які можуть вплинути на стандарти лікування пацієнтів із ХСН (наприклад, дослідження SHIFT з івабрадином та ін.)

На нас чекають цікаві часи! Хочеться побажати всім нам успіхів! А головне, щоб основним інвестором відкриттів і досягнень, швидкостей їх темпу виступала наша держава, і не виходило так, як у спостереженні Альберта Ейнштейна: «Це просто диво, що допитливість виживає при формальній освіті».

ЛІТЕРАТУРА

1. Cleland J. G. F. Epidemiology and problems with Diagnosis of Heart Failure / J. G. F. Cleland // Prevention of Disease Progression Throughout the Cardiovascular Continuum ; ed. L. Ryden. — 2001. — P. 54-68.
2. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study / J. P. Strong, G. T. Malcom, C. A. McMahan [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 727-735.
3. Enos W. F. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea [landmark article] / W. F. Enos, R. H. Holmes, T. Beyer // JAMA. — 1986. — Vol. 256. — P. 2859-2862.
4. The natural history of atherosclerosis / R. L. Holman, H. C. McGill, J. P. Strong, J. C. Ceer // Am. J. Pathol. — 1958. — Vol. 34. — P. 209-235.

5. Профилактика сердечной недостаточности. Научный отчет Американской ассоциации сердца (АНА) по результатам эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований // Практична ангіологія. — 2008. — № 4 (15). — С. 14-23.

6. Свищенко Е. П. Диастолическая сердечная недостаточность / Е. П. Свищенко, Е. А. Матова // Серцева недостатність. — 2009. — № 1. — С. 47-54.

7. Harrington D. Preservation of exercise capacity and lack of peripheral changes in asymptomatic patients with severely impaired left ventricular function / D. Harrington, S. D. Anker, A. J. S. Coats // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 392-399.

8. Assessing exercise capacity, quality of life and hemodynamics in heart failure: do the test tell us the some thing? / A. R. Houghton, M. Harrison, A. J. Cowley [et al.] // Eur. J. Heart Failure. — 2002. — Vol. 4. — P. 289-295.

9. Advanced chronic heart failure: position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / M. Metra, P. Ponikowski, K. Dickstein [et al.] // Eur. J. Heart Failure. — 2007. — Vol. 9. — P. 684-694.

10. Martinez-Selles M. Treatment of heart failure with normal ejection fraction in patients with advanced chronic heart failure / M. Martinez-Selles // Eur. J. Heart Failure. — 2007. — Vol. 12. — P. 1223.

11. Cohen-Solat A. Diastolic heart failure: myth on reality? / A. Cohen-Solat // Eur. J. Heart Failure. — 2002. — Vol. 4. — P. 395-400.

12. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / J. Paulus Walter, Tschöpe Carsten, John E. Sanderson [et al.] // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 2539-2550.

13. Драпкина О. М. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: патофизиология, диагностика, стратегии лечения / О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин // Кардиология. — 2009. — № 9. — С. 90-95.

14. Анализ крови как первичный тест в диагностике сердечной недостаточности (дайджест) // Практична ангіологія. — 2009. — № 7 (26). — С. 34.

15. Воронков Л. Г. Исследования 2009 года в области лечения ХСН:

еще не прорыв, но никак не штиль / Л. Г. Воронков // Здоров'я України. — 2010. — № 3 (232). — С. 7-8.

16. Сидоренко Г. И. Дискуссионные аспекты в проблеме сердечной недостаточности / Г. И. Сидоренко, С. М. Комиссарова // Кардиология. — 2009. — № 5. — С. 61-63.

17. Remme W. I. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure; Europ. Society of Cardiology / W. I. Remme, K. Swedberg // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 1527-1560.

18. NF- κ B and I κ B α : an imducible regulatory system in endothelial activation / M. A. Read, M. Z. Whitley, A. J. Williams, T. Collins // J. Exp. Med. — 1994. — Vol. 179. — P. 503-512.

19. Рудык Ю. С. Фармакогенетика: от разработки новых лекарственных средств до индивидуализации лечения больных хронической сердечной недостаточностью / Ю. С. Рудык // Здоров'я України. — 2008, березень. — Тематичний номер. — С. 60-62.

20. Вильямс Б. Стратегии снижения глобального кардиоваскулярного риска / Б. Вильямс // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (231). — С. 5-6.



ТАКТИКА ПРИ СКЛАДНІЙ ІНТУБАЦІЇ ТРАХЕЇ

Одеський державний медичний університет,
Інститут урології НАМН України, Київ

Складна інтубація трахеї є дуже важливою проблемою в клінічній анестезіології. Частота складної інтубації трахеї становить від 1,0 до 6,4 % [1; 2; 6; 8–10; 16], тимчасом як у акушерській практиці ця цифра сягає 7,9 % [1; 3; 8]. Важка вентиляція через маску може бути у 41–50 % випадків у хворих зі складною інтубацією трахеї, а неможлива вентиляція через маску виникає з частотою 0,0001–0,02 % [11]. Велику загрозу для життя хворого становить ситуація, коли неможлива інтубація трахеї та вентиляція, а також своєчасно не розпізнана інтубація стравоходу, яка може призвести до тяжкої гіпоксемії (постгіпоксичної енцефалопатії) та летального кінця. За даними С. G. Miller (2000) [11], частота неадекватної вентиляції/оксигенації становить 7,0 %, а інтубації стравоходу — 4,5 % [3; 4; 6; 13].

Сьогодні в арсеналі анестезіолога є значна кількість тестів (тест Маллампаті, тироментальна дистанція та ін.), які використовуються для прогнозування складної інтубації трахеї, але разом із високою чутливістю практично всі вони мають низьку специфічність і прогностичну значущість [1; 2; 7–10; 15; 16]. Більш правильним є використання шкал для прогнозування складної інтубації трахеї з метою виявлення очікуваної складної інтубації та попередня підготовка до неї. Необхідно зазначити, що пріоритетом у даній проблемі є оксигенація і стабілізація стану хворого. У вітчизняній і світовій літературі наводиться значна кількість рекомендацій щодо роботи зі

складними дихальними шляхами (Європейської асоціації складних дихальних шляхів, Американської асоціації анестезіологів та ін.). Володіння цією інформацією дає можливість зменшити частоту незапланованих складних інтубацій, а також зменшити частоту ускладнень і летальних випадків.

Термінологія

Складні дихальні шляхи — клінічна ситуація, коли у достатньо підготовленого анестезіолога виникають труднощі з вентиляцією легень через маску, труднощі з інтубацією трахеї або з тим і з іншим [1; 6; 8; 9]. *Складна вентиляція* — клінічна ситуація, коли анестезіолог не може підтримувати $SpO_2 > 90\%$ при $FiO_2 = 1,0$ у хворого з початковим $SpO_2 > 90\%$ [8; 11]. *Складна ларингоскопія* — неможливість візуалізації голосових зв'язок при проведенні оптимальної прямої ларингоскопії [9; 10]. *Складна інтубація трахеї* — клінічна ситуація, коли анестезіологу необхідно більше 2–3 спроб стандартної ларингоскопії або більше 5–10 хв для досягнення правильного положення ендотрахеальної трубки (ЕТТ) [1; 5; 8–10; 13; 16]. Дана ситуація може бути очікуваною та несподіваною (коли не проводиться прогнозування або екстрена ситуація). *Невдала інтубація трахеї* — неможливість установити ЕТТ у трахею після багатьох спроб інтубації.

Прогнозування складної інтубації трахеї

У багатьох випадках складну інтубацію трахеї можна передбачити, тому більшого зна-

чення набуває збір анестезіологічного анамнезу, огляд і обстеження пацієнта. Прогнозування складної інтубації трахеї починається з оцінки стану дихальних шляхів [1; 2; 5; 7; 9; 12].

I. *Анамнез*. Ретельне вивчення анамнезу хворого може допомогти анестезіологу виявити можливі проблеми із забезпеченням прохідності верхніх дихальних шляхів. До непрямих ознак можна зарахувати травму верхніх дихальних шляхів, вказівки на складну інтубацію трахеї під час попередніх анестезій та ін.

II. *Клінічні причини*: храп, обструктивне апное під час сну, ожиріння, неможливість лежати на спині, акромегалія, вагітність (III триместр), цукровий діабет I типу, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт.

III. *Анатомічні причини*: аномалія гортані, макроглотія, глибока або вузька ротоглотка, виступаючі вперед різці й ікла, коротка і товста шия, мікрогнатія, збільшення передньої та задньої глибини нижньої щелепи, обмеження відкривання рота.

IV. *Патологія верхніх дихальних шляхів (ВДШ)*: вроджені та набуті захворювання кісток, хрящів і м'яких тканин, які оточують ВДШ; відсутність зубів, мости, протези; травми, переломи кісток черепа, шийного відділу хребта; опіки, пухлини, абсцеси, флегмони, набряки, гематоми, травми лица, рота, глотки, гортані та шиї.

Діагностичні тести

У більшості випадків складної інтубації трахеї можна запобігти за допомогою низки тестів, які можуть її передбачити.



Тест Маллампати в модифікації Samsoon і Young проводиться так: у сидячому положенні хворий відкриває рота, а лікар оцінює всі анатомічні орієнтири ротоглотки (рис. 1) [8]:

— I клас: візуалізується тверде та м'яке піднебіння, uvula, передні і задні дужки;

— II клас: візуалізується тверде та м'яке піднебіння, uvula;

— III клас: візуалізується тверде та м'яке піднебіння й основа uvula;

— IV клас: візуалізується тільки тверде піднебіння.

Вважається, що III і IV класи пов'язані з високим ризиком складної інтубації, і лікар-анестезіолог повинен бути готовим до неї.

Тироментальна дистанція (тест Патила) — це відстань між підборіддям і щитоподібним хрящем. У нормі ця відстань становить $\geq 6,5$ см. Якщо вона менша 6,5 см, то ризик складної інтубації дуже високий.

Дистанція між різцями — один із важливих діагностичних критеріїв, а часом і неможливої інтубації. У нормі він становить 4 см і більше.

Велике значення для прогнозування складної інтубації трахеї має оцінка ларингоскопічної картини за Cormack — Lehane (візуалізація структур гортані) (рис. 2) [1; 2; 4; 8–10]. Цей тест оцінюється за допомогою прямої або прямої ларингоскопії. Виділяють чотири ступені складності інтубації:

— I ступінь: візуалізуються голосові складки;

— II ступінь: голосові складки візуалізуються частково;

— III ступінь: візуалізується надгортанник;

— IV ступінь: надгортанник не візуалізується. Останні два ступені асоціюються з високим ризиком складної інтубації трахеї.

Використання шкал є найбільш значущим для прогнозування складної інтубації трахеї. Сьогодні є кілька шкал, які ане-

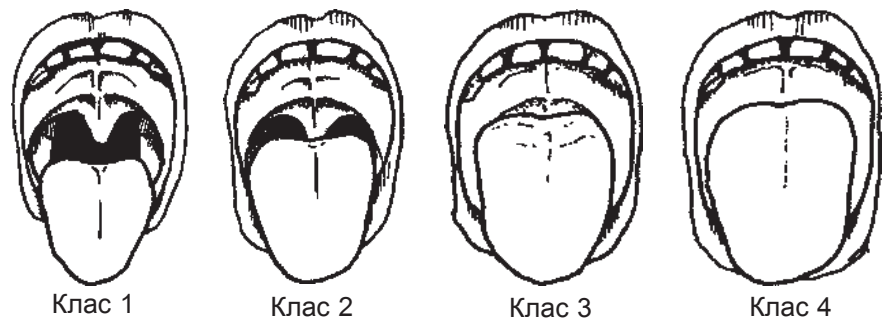


Рис. 1. Тест Маллампати

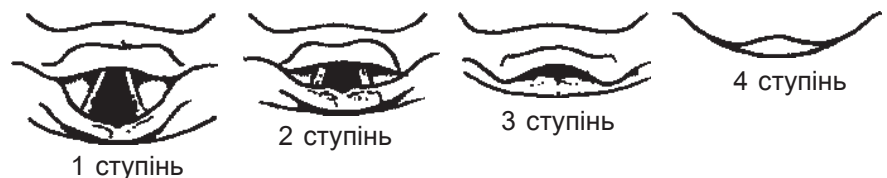


Рис. 2. Класифікація за Cormack — Lehane

стезіолог може використовувати для прогнозування — шкала складних дихальних шляхів, яка запропонована асоціацією складних дихальних шляхів, індекс складної інтубації, а також шкали LEMON і Вільсона [8–10].

Для визначення частоти складної інтубації трахеї та прогностичної ефективності різних шкал нами було проведено дослідження 450 хворих перед операцією на щитоподібній залозі. Перед оперативним втручанням ми оцінювали ризик за-

гальної анестезії за ASA, проводили прогнозування складної інтубації трахеї за допомогою трьох шкал: шкали складних дихальних шляхів, шкали Вільсона й індексу складної інтубації. Статистичну обробку проводили за допомогою статистичної програми "STATSOFT STATISTICA 6.0". Дозвіл на проведення дослідження отримано Комісією з питань біоетики.

Результати власних досліджень подані в табл. 1, 2. Як видно з табл. 1, частота склад-

Таблиця 1

Частота складної інтубації

Проблема	Частота, %
Інтубація, яка потребувала кількох спроб	6,9
Інтубація можлива, але за класифікацією Cormack — Lehane гортані структури III ступеня	6,0
Інтубація можлива, але за класифікацією Cormack — Lehane гортані структури IV ступеня	0,4
Необхідна була трахеостомія	0,7
Інтубація за допомогою фіброоптичного бронхоскопа	0,4
Інтубація неможлива	0,4

Таблиця 2

Порівняльна характеристика різних шкал

Шкала	Чутливість, %	Специфічність, %	P
Складних дихальних шляхів	13	96	>0,05
Вільсона	34	82	>0,05
Індекс складної інтубації	74	61	>0,05



ної інтубації трахеї становила 6,9 % (див. табл. 1). Необхідність у альтернативних методах інтубації (трахеостомія й інтубація за допомогою бронхоскопа) була у 1,1 % випадків. Інтубація була неможливою у 0,4 % випадків. У багатьох (6,4 %) випадках складна інтубація трахеї асоціювалася з наявністю III–IV ступенів ларингоскопічної картини за класифікацією Cormack — Lehane.

Порівнюючи три шкали, бачимо, що кожна з них має різну чутливість і специфічність (табл. 3). Так, найбільшу чутливість і специфічність має індекс складної інтубації трахеї, а найменшу чутливість — шкала Вільсона. Але ж коли ми порівняли їх між собою, то отримали невірогідні дані. Це можна пояснити тим, що всі шкали в основному враховують певний набір тестів (Маллампаті, відкривання рота, тироментальну дистанцію тощо). Але жодна шкала не враховує ступінь ларингоскопічної картини за класифікацією Cormack —

Lehane. Отримані дані підтверджують положення, що сьогодні немає універсальної шкали, яка б прогнозувала складну інтубацію трахеї з високою вірогідністю.

Підготовка до інтубації трахеї

Велике значення у веденні хворих із складними дихальними шляхами, окрім прогнозування, має належне оснащення для забезпечення прохідності ВДШ і наявність чіткого плану дій у даній клінічній ситуації. Європейська асоціація складних дихальних шляхів рекомендує певний набір інструментів для забезпечення прохідності дихальних шляхів [7; 9; 10]. Для того щоб інтубація трахеї була більш безпечною, необхідно мати певне оснащення (див. табл. 3).

Тактика анестезіолога при очікуванні складної інтубації трахеї

В арсеналі анестезіолога є певний вибір техніки при склад-

ній інтубації, який може бути визначений таким переліком маніпуляцій і прийомів: регіонарні методи анестезії, інтубація в свідомості під місцевою анестезією з використанням фіброволоконної оптики, інтубація «наосліп», ретроградна інтубація, використання інтубаційної ларингеальної маски та комбітрубки, пункційна конікотомія, черезшкірна дилатаційна трахеотомія [1; 7; 8; 12–15].

Таким чином, правильний підхід до складної інтубації трахеї — одне з найважливіших завдань, яке необхідно розв'язати анестезіологу. В ідеалі анестезіолог повинен передбачити складну інтубацію для попереднього планування своїх дій і визначення альтернативних підходів. Різні критерії та шкали можна знайти в літературі. Але жодна з них не є ідеальною. У даній ситуації переоцінка ймовірних проблем є кращою, ніж недооцінка.

Анестезіолог завжди повинен ставитися до забезпечення контролю за дихальними шляхами з великою увагою. Не можна вибирати стратегію, яка у разі невдачі залишає мало альтернатив або не залишає їх зовсім, тому різні професійні товариства запропонували певну кількість алгоритмів підтримання прохідності дихальних шляхів. Необхідно пам'ятати, що, незважаючи на значну кількість методів і засобів, які впроваджуються в практику, жоден із них не є ідеальним у конкретній ситуації. На різних етапах алгоритму анестезіолог повинен завжди обирати той метод, який для нього більш зручний і у використанні якого він має найбільший досвід.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буров Н. Е. Протокол обеспечения проходимости дыхательных путей / Н. Е. Буров // Клиническая анестезиология и реаниматология. — 2005. — № 4. — С. 2-15.

Оснащення для інтубації трахеї

Таблиця 3

№ з/п	Оснащення
1	Клинка ларингоскопа різної форми та розміру, включно з клинками, в яких змінюється геометрія (Макінтош, AIRTRAQ, McCoy та ін.)
2	Ендотрахеальні трубки різного розміру та дизайну
3	Провідники для інтубаційних трубок, стилет, гумові еластичні бужі (розширювачі)
4	Щипці Меджилла
5	Ригідні (негнучкі) ларингоскопи з каналом для вентиляції, відеоларингоскопи
6	Надгортанні повітроводи — повітроводи Guedel різного розміру, ларингеальні маски (інтубаційна, у тому числі з можливістю відеоконтролю, ларингеальна маска з каналом для дренажу шлунка, комбітрубки, фарингеальні трубки)
7	Гнучкий фібробронхоскоп
8	Набір для ретроградної інтубації
9	Набір для виконання пункційної крикотиреотомії, катетеризації трахеї та проведення трансрахеальної оксигенації та вентиляції
10	Набір для хірургічної крикотиреотомії та трахеостомії
11	Електровідсмоктувач
12	Пульсоксиметр, капнограф



2. Морган-мл. Дж. Э. Клиническая анестезиология / Дж. Э. Морган-мл., С. М. Мегид : книга 1-я ; пер. с англ. — М. ; СПб. : Изд-во БИНОМ—Невский Диалект, 1998. — С. 71-99, 199-219.
3. Дюк Дж. Секреты анестезии / Дж. Дюк ; под общ. ред. А. П. Зильбера, В. В. Мальцева ; пер. с англ. — М. : МЕДпресс-информ, 2005. — С. 52-63.
4. Клиническая анестезиология : справочник / под ред. В. А. Гологорского, В. В. Яснецова ; пер. с англ., доп. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. — С. 203-245.
5. Алгоритмы трудной интубации трахеи / ред. П. Н. Чуев. — К., ООО «Ферзь», 2007. — 52 с.
6. Ревер Н. Атлас по анестезиологии / Н. Ревер ; пер. с нем. — М. : МЕДпресс-информ, 2009. — С. 126-135.
7. Руководство по анестезиологии : учеб. пособие / под ред. Ф. С. Глумчера, А. И. Трещинского. — К. : Медицина, 2008. — С. 140-170.
8. Чуев П. Н. Алгоритмы трудной интубации трахеи / П. Н. Чуев, А. А. Буднюк, И. Л. Басенко. — К., 2007. — 52 с.
9. Janssens M. Airway Difficulty Score (ADS): a new score to predict difficulty in airway management / M. Janssens, M. Lamy // Eur. J. Anesthesiol. — 2000. — Vol. 17 (Suppl.). — P. 3-EA113.
10. Janssens M. Management of Difficult Intubation / M. Janssens, G. Hartstein // Eur. J. Anesthesiol. — 2001. — Vol. 18. — P. 3-12.
11. Lesly G. Can't intubate, can't ventilate! A survey of knowledge and skills a large teaching hospital / G. Lesly // Eur. J. Anesthesiol. — 2009. — Vol. 26, N 6. — P. 480-483.
12. Miller C. G. Management of the Difficult Intubation in Closed Malpractice Claims / C. G. Miller // ASA Newsletter. — 2000. — Vol. 64 (6). — P. 13-16, 19.
13. Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway / A. Robert, L. Benumof, A. Berry [et al.] // Anesthesiology. — 2003. — Vol. 98. — P. 1269-1277.
14. Rore T. C. Videolaryngoscopy — an answer to difficult laryngoscopy? / T. C. Rore, B. A. Loughman, D. J. Vaughan // Eur. J. Anesthesiol. — 2008. — Vol. 25, N 5. — P. 434-435.
15. Sunanda Gupta. Airway assessment: predictors of difficult airway / Sunanda Gupta, Rajesh Sharma, Dimpel Jain // Indian J. Anaesth. — 2005. — Vol. 49. — P. 257-262.
16. The Difficult Airway Algorithm of the American Society of Anesthesiologists // Anaesth. Analg. — 2003. — Vol. 96. — P. 1230-1242.

УДК 616-002.77-036.22-085

О. О. Якименко, Л. В. Закатова, Н. М. Антипова,
В. В. Тбілелі, Н. С. Тіхончук

РЕВМАТИЗМ У СУЧАСНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ЧИ АКАДЕМІЧНА ПРОБЛЕМА?

Одеський державний медичний університет

Ревматизм у сучасній термінології існує у вигляді гострої ревматичної гарячки (ГРГ) і хронічних ревматичних хвороб серця (ХРХС).

Наприкінці ХІХ ст. активний ревматизм (ГРГ) посідав перше місце за захворюваністю серед провідних хвороб — 1810 випадків на 100 тис. населення [1–5].

На початку ХХІ ст. (у 2004 р.) захворюваність на всі форми ревматизму (ГРГ + ХРХС) в Україні становила вже 17,6 випадку на 100 тис. населення (ГРГ — 6,3 і ХРХС — 11,4) [6–9].

Отже, проблема ревматизму на початку ХХІ ст. не є такою гострою, як раніше. Ревматизм

як епідемічна хвороба стає академічною проблемою.

Класичний гострий суглобовий синдром при ревматизмі в клінічній практиці зустрічається рідко [10]. Тому спостерігається зниження наукової зацікавленості щодо даної патології, зменшення кількості публікацій за цією темою.

Однак у 2004 р. тільки за даними звернень населення до лікувально-профілактичних закладів пацієнтів (дорослих і підлітків) з усіма формами ревматизму нараховувалося близько 250 тис. (або 606 на 100 тис. населення), що значно більше, ніж пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (121 на 100 тис.),

кардіоміопатіями (37,0), миготливою аритмією (126,6), усіма формами інсультів (291,6), у т. ч. з артеріальною гіпертензією (145,8) [1–4; 9].

У 2004 р. від ГРГ і ХРХС померло 2259 людей, із них працездатного віку — 1035 (45,8%), що значно більше, ніж при будь-якій іншій серцево-судинній патології. Наприклад, від гострого інфаркту міокарда на фоні артеріальної гіпертензії померло 1944 людини, із них працездатного віку — 326 (16,8%) [1–4; 9].

Така трансформація захворюваності на ревматизм пояснюється, за даними літератури, покращанням умов праці, хар-



чування, медичної допомоги, зокрема введенням на початку 50-х рр. XX ст. біцилінопрофілактики. Але зниження захворюваності на ревматизм почалося з середини 40-х рр., тобто ще до введення антибіотикотерапії [1–4; 9; 10]. Тому беруться до уваги інші причини, зокрема циклічні коливання вірулентності ревматогенних штамів β -гемолітичного стрептокока групи А (β -ГСА).

За сучасними прогнозами, у першій половині XXI ст. стрептококова інфекція, відповідно до біологічних законів життєдіяльності, повинна проявити себе так, як це було наприкінці XIX — на початку XX ст. [1; 6–9]. Так, перші спалахи ГРГ спостерігалися в США, деяких європейських країнах і в Росії в 1985–1994 рр., причому з вкрай тяжким перебігом хвороби.

Саме тому проблему ревматизму не можна вважати вирішеною. Навпаки, інтерес до неї лікарів різних спеціальностей збільшується, існує велика кількість нерозв'язаних практичних медико-соціальних питань.

Моніторинг поширеності і захворюваності на ГРГ і ХРХС серед населення України за 5 років (2000–2004) виявив відносне й абсолютне зменшення кількості усіх форм ревматизму. Однак різниця у зменшенні показників при ГРГ у 5 разів більша, ніж при ХРХС. Показники захворюваності на ГРГ і ХРХС відповідно в 6 і 41 раз нижчі за показники поширеності. Отже, відбувається нагромадження ХРХС і збільшення медико-соціального навантаження даної патології на суспільство, оскільки збільшується кількість ускладнень, випадків інвалідності, передчасної смерті.

З 2000 по 2004 рр. в Україні сталося збільшення питомої ваги захворюваності на ГРГ у працездатного населення на 14,9 %, а непрацездатного населення

(людей старших вікових груп) — на 9,7 %; збільшення поширеності відповідно на 4,9 і 11,8 % [1–4; 6–9]. У 2005–2008 рр. подібна тенденція збереглася [5]. Ці показники свідчать про небезпеку носійства β -ГСА, особливо для людей працездатного віку, а не тільки для дітей і підлітків, як вважалося раніше. Тобто поточні проблеми діагностики, захворюваності і профілактики ГРГ стосуються працездатної частини населення України, а ХРХС зміщується у старші вікові категорії.

Аналіз тривалості життя при ГРГ демонструє збільшення її на 2,5 % (від 56 до 57,5 року), а у хворих молодшого віку (16–54 років) — на 3,3 % (з 45,3 до 46,8 року) [1–4; 9]. Водночас у віці 55–60 років відзначається зменшення тривалості життя на 2,7–4,5 %. Вищенаведене свідчить, що проблеми передчасної смерті при ГРГ останніми роками змістилися на старші вікові групи пацієнтів [1–5; 9].

При ХРХС тривалість життя пацієнтів збільшилася на 3 % (з 56,4 року в 1996 р. до 58,1 — у 2004 р.), але у віковій групі 16–59 років сталося зменшення тривалості життя на 1,4–7,9 % [1–4; 9].

Проблема передчасної смертності при ХРХС останнім часом особливо загострилася в групі пацієнтів 55–59 років.

Отже, у цілому при ГРГ і ХРХС існує тенденція до збільшення загальної тривалості життя, що не визначається серед хворих віком 55–64 роки при ГРГ і серед пацієнтів 55–59 років при ХРХС [1–4; 9].

Як відомо, смертність вважається непрямим показником здоров'я населення, тобто чим вища смертність, тим нижчий рівень популяційного здоров'я. Особливе значення надається показнику смертності пацієнтів працездатного віку. Так, у 1988–1998 рр. переважала смерт-

ність від ГРГ, а з 1999 р. — від ХРХС [1–4; 9].

За останні 17 років серед померлих від ГРГ і ХРХС переважали чоловіки, що доводить важливість даної проблеми для чоловічої популяції. У 2000–2004 рр. питома вага померлих від ГРГ змістилася в бік старшої вікової групи (після 60 років), від ХРХС навпаки — збільшилась у віці 40–59 років [1–5; 9].

Наведені дані свідчать, що ГРГ і ХРХС не можна вважати вже вирішеною медико-соціальною проблемою, а нинішні тенденції захворюваності і смертності необхідно враховувати у повсякденній клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. М. Ревматологія в Україні: підсумки і перспективи / В. М. Коваленко // Український ревматологічний журнал. — 2005. — № 3. — С. 3-11.
2. Коваленко В. М. Динаміка показників стану здоров'я населення України за 1995–2005 роки : аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / В. М. Коваленко. — К. : ВІПОЛ, 2006. — 72 с.
3. Ревматичні хвороби в Україні: медико-соціальна актуальність, напрямки вдосконалення діагностики та лікування : пленум правління ревматологів України : тези наук. доп. / відп. ред. В. М. Коваленко. — К. : Ін-т ім. М. Д. Стражеска АМН України, 2006. — 84 с.
4. Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращання в Україні : аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький, Т. С. Манойленко [та ін.] ; під ред. В. М. Коваленка. — К., 2005. — 140 с.
5. Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги : аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / Ю. О. Гайдаєва, В. М. Коваленко, В. М. Корнацький [та ін.]. — К., 2007. — 97 с.
6. Бенца Т. М. Острая ревматическая лихорадка: диагностика и ле-



чение / Т. М. Бенца // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2008. — № 3. — С. 42-48.

7. Дорогой А. П. Динаміка показників поширеності гострої ревматичної гарячки і хронічних ревматичних хвороб серця серед населення України / А. П. Дорогой // Матеріали 4-го Національного конгресу ревматологів України. — Полтава, 2005. — С. 151-152.

8. Дорогой А. П. Тривалість життя населення України, померлого від гострої ревматичної гарячки і хронічних ревматичних хвороб серця / А. П. Дорогой // Матеріали 4-го Національного конгресу ревматологів України. — Полтава, 2005. — С. 153-154.

9. Дорогой А. П. Динаміка смертності населення України від гострої

ревматичної гарячки і хронічних ревматичних хвороб серця / А. П. Дорогой // Матеріали 4-го Національного конгресу ревматологів України. — Полтава, 2005. — С. 155-156.

10. Ревматичні хвороби та синдроми / А. С. Свінціцький, О. Б. Яременко, О. Г. Пузанова, Н. І. Хомченкова. — К. : Книга плюс, 2006. — 680 с.

*Передплачуйте
і читайте*



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті
Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





УДК 616-073.916

О. В. Щербіна

ПОЗИТРОННА ЕМІСІЙНА ТОМОГРАФІЯ: КЛІНІКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

Зараз у світі інтенсивно розвиваються і широко впроваджуються в клінічну практику томографічні методи клінічної діагностики. Серед них важливе місце посідають методи емісійної комп'ютерної томографії — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) і позитронна емісійна томографія (ПЕТ) [1; 2].

Україна — єдина серед країн СНД та одна з небагатьох країн світу, де розроблено кілька моделей однофотонних емісійних комп'ютерних томографів і налагоджено їхнє серійне виробництво. Ведеться будівництво двох перших в Україні ПЕТ-центрів і очікується введення їх в експлуатацію.

Позитронна емісійна томографія базується на мітці молекул, відповідальних за специфічні метаболічні процеси. Використовують ультракороткоживучі радіонукліди (позитронні випромінювачі), що дозволяють отримати зображення метаболічних змін. Позитронна емісійна томографія дає загальну і регіонарну інформацію про метаболізм. Це дуже чутливий, неінвазивний метод для вивчення біохімічних і молекулярних процесів у живому організмі. При різноманітних захворюваннях у більшості випадків порушення метаболізму передують морфологічним змінам, таким, що відображають-

ся структурними методами візуалізації: ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магніторезонансна томографія (МРТ).

Для функціонування ПЕТ-центру необхідно мати циклотрон (для отримання позитронвипромінюючих радіонуклідів), біосинтезатор (для мітки різноманітних сполук радіонуклідами) і позитронний емісійний томограф для проведення досліджень пацієнтів. Придатними для ПЕТ є такі радіонукліди, як фтор-18, кисень-15, вуглець-11, азот-13, рубідій-82, галій-68 та ін. Найчастіше використовують радіофармпрепарат (РФП) ^{18}F -фтор дезоксиглюкозу (^{18}F -ФДГ). Він зручний як з точки зору завдань, що вирішуються ПЕТ із використанням цього препарату, так і з погляду на зручний період напіврозпаду (110 хв). Цей РФП можна синтезувати в центрі, де є медичний циклотрон, а потім транспортувати в клініки, де циклотрон відсутній, але є позитронні емісійні томографи. Це так звана сателітна схема роботи ПЕТ-центрів. Завдяки такій схемі роботи позитронна емісійна томографія стає доступнішою й економічнішою. Найбільше значення ПЕТ має для онкології (понад 80 % усіх досліджень), кардіології, неврології [3–5].

Метод ПЕТ базується на використанні властивості ядерної

нестабільності ізотопів із надлишком протонів. Під час переходу ядра в стабільний стан воно випромінює позитрон, пробіг якого закінчується зіткненням з орбітальним електроном і анігіляцією, у результаті якої виникають два гамма-кванти, що рухаються в діаметрально протилежних напрямках і мають енергію 511 кеВ. Гамма-кванти можна зареєструвати за допомогою системи детекторів. Якщо два діаметрально протилежні детектори одночасно зареєструють сигнал, то можна стверджувати, що точка анігіляції знаходиться на лінії, що з'єднує детектори. Підключивши детектори до електронної схеми збігів, яка спрацьовує тільки при появі сигналів від обох детекторів, можна зафіксувати положення цієї лінії. Для визначення координат позитронвипромінюючого джерела коліматори не потрібні. Ця властивість ПЕТ дістала назву «електронної колімації». Завдяки цьому чутливість ПЕТ на 1–2 порядки вища порівняно з ОФЕКТ. Такий виграв у чутливості дозволяє досягти більшої статистичної вірогідності при реконструкції зображень.

Підготовка пацієнта і протокол дослідження

При проведенні ПЕТ дуже важливий анамнез, який збирає перед дослідженням лікар, що



проводить і інтерпретує дослідження, бажано із заповненням форми. При цьому зазначаються:

- первинний діагноз (дата);
- первинне лікування — операція, хіміотерапія, променева терапія (дати);

- гістологія (детально);
- стадія захворювання, ступінь злоякісності пухлини;

- до- або післяопераційна хіміотерапія (так, ні); дати проведення;

- до- або післяопераційна променева терапія (так, ні); дати проведення;

- за наявності рецидиву чи виконувалася операція або інше лікування;

- скарги, симптоми у даний час;

- результати попередніх променевих та інших інструментальних досліджень (рентгенографія, ультразвукове дослідження, сцинтиграфія, комп'ютерна томографія, магніторезонансна томографія із зазначенням дати дослідження);

- рівень пухлинних маркерів;

- супровідні та перенесені захворювання;

- сімейний анамнез (онкологічний);

- лікування у даний час;

- клінічна інформація, яку потрібно отримати при проведенні ПЕТ.

Дослідження проводиться натщесерце (мінімум через 6 год після прийому їжі, краще — через 12 год). Внутрішньовенне введення глюкози здійснюється не пізніше ніж за 6 год до початку дослідження. Пацієнтам забороняється пити напої з цукром (тільки воду). Необхідно перевірити рівень глюкози в крові перед ін'єкцією ^{18}F -ФДГ. Дослідження проводять, якщо рівень глюкози в крові менше 10 ммоль/л, або його відкладають до зниження рівня глюкози до вищезгаданого рівня. Якщо такого зниження не досягнуто, дослідження слід перенести. У пацієнтів із цукровим діабетом не можна

призначати пероральні гіпоглікемічні препарати або інсулін перед введенням ^{18}F -ФДГ (інсулін вводиться не пізніше, ніж за 2 год до введення РФП).

Ін'єкція ^{18}F -ФДГ проводиться в розслабленому положенні в зручному кріслі. Після ін'єкції ^{18}F -ФДГ пацієнтові можна читати, але не можна розмовляти, ходити, жувати. Необхідно уникати будь-якої м'язової активності. Вводять ^{18}F -ФДГ внутрішньовенно з розрахунку 3,5–7 МБк/кг маси пацієнта. Дослідження виконують через 60–90 хв після введення РФП. Рекомендується прийом фуросеміду (20 мг одночасно з введенням РФП). Обов'язкова гідратація організму: 750 мл води (до і після введення РФП). Необхідне часте спорожнення сечового міхура й обов'язково безпосередньо перед укладанням на позитронний емісійний томограф. Доцільне використання комбінованих (гібридних) апаратів, які забезпечують анатомічну прив'язку, якісне і швидке трансмісійне коригування зображень [6–8]. Клінічні дані свідчать, що ПЕТ-КТ має переваги перед ПЕТ і КТ, проведеними окремо.

Протокол дослідження для ПЕТ-КТ:

1. Дослідження проводиться натщесерце.

2. Прийом пацієнтом розчинного йодованого контрасту (1000 мл) за 1 год до дослідження. Додатково — 200 мл контрасту безпосередньо перед дослідженням для контрастування шлунка і дванадцятипалої кишки.

3. Ін'єкція ^{18}F -ФДГ.

4. Пацієнт у лежачому, розслабленому положенні мінімум 20 хв.

5. Спорожнення сечового міхура безпосередньо перед дослідженням.

6. Топограма.

7. Низькодозова КТ (від голови до дна таза). Дані трансмісійних вимірювань використовуються для корекції ослаблення.

8. ПЕТ-дослідження.

9. КТ із контрастним підсиленням. КТ-протоколи мають бути пристосовані до конкретних завдань.

10. Суміщення зображень апаратними методами та інтерпретація результатів.

Ефективні дози при проведенні дослідження: топограма — 0,2–0,4 мЗв; низькодозова КТ — 1–4 мЗв; ПЕТ із ^{18}F -ФДГ — 5,7–7,0 мЗв (залежно від введеної активності); КТ із контрастним підсиленням — 14–19 мЗв.

Ефективна доза при проведенні ПЕТ із ^{18}F -ФДГ — $1,9 \cdot 10^{-2}$ мЗв/МБк. Найбільша поглинена доза при проведенні ПЕТ із ^{18}F -ФДГ — у серці $6,2 \cdot 10^{-2}$ МГр/МБк. Сумарна ефективна доза при проведенні дослідження — приблизно 25 мЗв. Таким чином, найбільший внесок у сумарну ефективну дозу вносить КТ.

Шляхи зниження променевих навантажень:

- виконувати тільки ПЕТ, якщо не потрібно уточнювати діагноз за допомогою КТ;

- використовувати тільки низькодозову КТ (для корекції ослаблення й анатомічної прив'язки);

- використовувати низькодозову КТ і попередні комп'ютерні томограми (з контрастуванням), якщо це можливо;

- не робити окремо низькодозову КТ, якщо вводиться контраст (неприйнятно при дослідженнях фармакокінетики);

- наскільки можливо, зменшити довжину сканування, якщо відоме вогнище (особливо при моніторингу терапії);

- оптимізація КТ-сканування (зниження струму трубки, використання адаптивної фільтрації — зниження шуму без втрат просторового розділення).

Мінімізація металевих артефактів у ПЕТ-КТ:

- за наявності металу в організмі слід уважно аналізувати регіони, що містять металеві імпланти (також на некоригованих емісійних ПЕТ-сканах);



— імпланти з важких металів дають більш виражені артефакти на ПЕТ і ПЕТ-КТ, ніж імпланти з легких металів (наприклад, сталеві порівняно з титановими тазостегновими суглобами);

— інтерпретація знімків за наявності імплантатів може бути сильно утруднена. Тонкі та легкі імпланти не впливають істотно на інтерпретацію результатів.

¹⁸F-ФДГ і його поведінка в організмі

Підвищене захоплення ¹⁸F-ФДГ використовується для діагностики, стадіювання і виявлення залишкової пухлини і рецидивів. Нагромадження РФП тісно пов'язане з кількістю клітин пухлини. Зниження захоплення ¹⁸F-ФДГ у ході терапії відображає ступінь загибелі пухлинних клітин. Кількісне віддзеркалення захоплення ¹⁸F-ФДГ слугує раннім і чутливим маркером тумороцидного ефекту антипроліферативної хіміотерапії.

Не всі злоякісні пухлини активно нагромаджують ¹⁸F-ФДГ (наприклад, низьке захоплення або відсутність захоплення нирковоклітинним раком, деякими гістологічними формами раку шлунка, муцинозною карциномою, саркомами низького ступеня злоякісності та ін.). Не всі анатомічні зони легко досліджувати з ¹⁸F-ФДГ (наприклад, пошук метастазів у головному мозку). Спостерігається підвищене захоплення ¹⁸F-ФДГ у доброякісних вогнищах і при запаленні (за участю макрофагів). Розподіл ¹⁸F-ФДГ в організмі відповідає його енергорежимам. Захоплення і нагромадження в нормі — у м'язах, печінці, жировій тканині.

Розрізняють: фоновий метаболізм ¹⁸F-ФДГ; фізіологічний гіперметаболізм (наприклад, фізичні вправи); патофізіологічний метаболізм (запалення).

Стандартизований показник нагромадження (СПН) характеризує захоплення РФП у

пухлині, нормалізований за дозою і вагою пацієнта.

СПН = (активність із поправкою на розпад/см³ пухлини)/ (введена активність/маса пацієнта у грамах).

Для визначення СПН проводять побудову зон інтересу на кількох кадрах і обчислюють показник за допомогою спеціального програмного забезпечення.

Роль ПЕТ в онкологічній практиці

Як зазначалося вище, позитронну емісійну томографію найчастіше застосовують в онкології.

Загальні показання для проведення позитронної емісійної томографії з ¹⁸F-ФДГ:

— визначення поширеності процесу;

— оцінка ступеня злоякісності;

— оцінка ефективності лікування;

— своєчасна діагностика рецидивів;

— прогностичний тест [4].

Показання для проведення ПЕТ для окремих органів і систем в онкологічній практиці:

1. Пухлини голови і шиї.

— Диференціальна діагностика злоякісного і доброякісного процесу.

— Виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли.

— Виявлення віддалених метастазів.

— Визначення рецидиву пухлини.

2. Пухлини щитоподібної залози.

— Диференційована карцинома: визначення стадії пухлини.

— Медулярна карцинома: визначення стадії пухлини.

3. Пухлини нез'ясованої локалізації (при виявлених віддалених метастазах).

— Локалізація первинної пухлини.

4. Рак легені.

— Недрібноклітинний рак: виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли, виявлення віддалених метастазів, визначення рецидиву пухлини.

— Диференціальна діагностика злоякісного і доброякісного процесу при поодинокому вузлі в легені.

5. Рак молочної залози.

— Виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли.

— Виявлення віддалених метастазів.

— Оцінка ефективності терапії.

6. Рак стравоходу і шлунка.

— Виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли.

— Виявлення віддалених метастазів.

7. Рак товстої кишки.

— Виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли.

— Виявлення віддалених метастазів.

— Визначення рецидиву пухлини.

8. Рак підшлункової залози.

— Виявлення віддалених метастазів.

9. Лімфоми (хвороба Ходжкіна і неходжкінські лімфоми).

— Визначення стадії захворювання.

— Оцінка ефективності терапії.

— Визначення рецидиву.

10. Меланома.

— Виявлення метастазів у регіонарні лімфовузли при індексі Бреслоу більше 1,5 мм.

— Виявлення віддалених метастазів при індексі Бреслоу більше 1,5 мм.

— Визначення рецидиву.

11. Пухлини кісток і м'яких тканин.

— Диференціальна діагностика доброякісних і злоякісних пухлин.

— Виявлення віддалених метастазів.

12. Пухлини сечостатевої системи.

— Виявлення віддалених метастазів.

13. Пухлини головного мозку.

— Уточнення пухлинного генезу осередкового утворення головного мозку.

— Визначення точних меж і розмірів пухлини при неясних КТ або МРТ даних.



— Визначення ступеня злоякісності пухлин.

— Вибір мішені для стереотаксичної біопсії.

— Оцінка радикальності видалення пухлини.

— Диференціальна діагностика між продовженим ростом пухлини і променевим ураженням.

— Моніторинг ефективності променевого і хіміотерапевтичного лікування.

Лімітуючим чинником для чутливості методу є роздільна здатність. Найістотніший недолік ПЕТ із ^{18}F -ФДГ — недостатня специфічність у результаті близьких значень швидкості утилізації глюкози в пухлинах і деяких незлоякісних утвореннях (запальних вогнищах тощо).

У клінічній практиці при застосуванні комбінованих апаратів ПЕТ-КТ поліпшується точність діагностики, особливо при застосуванні високоспецифічних РФП (наприклад, ізотопів йоду для пошуку метастазів раку щитоподібної залози та ін.), коли відсутня візуалізація навколишніх анатомічних структур. При застосуванні комбінованих апаратів можна з більшою вірогідністю провести контроль ефективності лікування, оскільки лікар отримує як мор-

фологічну, так і функціональну інформацію про стан регресії пухлини і метастазів. За допомогою ПЕТ-КТ проводять мінімальні інтервенційні втручання (наприклад, біопсію гіперактивних лімфатичних вузлів, селективну біопсію життєздатних ділянок частково некротизованих пухлин тощо). За цих умов ПЕТ-КТ має особливу цінність за наявності великої кількості морфологічно видимих лімфатичних вузлів. Реконструйовані дані ПЕТ-КТ можуть використовуватися при плануванні променевої терапії (топометрична підготовка пацієнтів, складання дозових анатомо-топографічних карт). Аналізуючи діагностичні зображення, лікар отримує комплексну інформацію, завдяки чому підвищується точність діагностики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Щербина О. В. Современные методы лучевой диагностики — однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография / О. В. Щербина // Международный медицинский журнал. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 108-116.
2. Позитронная эмиссионная томография. Возможности клинического использования / О. И. Солодяникова, Г. Г. Сукач, Ю. П. Северин,

Н. Ю. Войт // Променева діагностика, променева терапія : наук.-практ. конф. «Актуальні питання використання сучасного рентгенологічного обладнання». Наукові статті та тези доповідей. — К., 2007. — С. 59-65.

3. *Clinical Nuclear Medicine* / eds. G. Cook, M. Maisey, K. Britton, V. Chenzgazy. — London : Hodder Arnold, 2006. — 915 p.

4. Schiepers C. Positron emission tomography as a diagnostic tool in oncology / C. Schiepers, C. Hoh // *European Radiology*. — 1998. — Vol. 8, N 8. — P. 1481-1494.

5. Щербина О. В. Позитронна емісійна томографія: роль в онкології / О. В. Щербина // Досягнення біології та медицини. — 2008. — № 1 (11). — С. 31-34.

6. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии / Г. Е. Труфанов, В. В. Рязанов, Н. И. Дергунова [и др.] — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. — 105 с.

7. Мечев Д. С. Ядерно-медична апаратура: Мультиемісійна томографія, мультимодальні зображення. Комбіновані системи / Д. С. Мечев, О. В. Щербина // Радіологічний вісник. — 2008. — № 1. — С. 23-26.

8. Мечев Д. С. Комбіновані діагностичні системи ПЕТ-КТ / Д. С. Мечев, О. В. Щербина // Променева діагностика, променева терапія : наук.-практ. конф. «Актуальні питання використання сучасного рентгенологічного обладнання». Наукові статті та тези доповідей. — К., 2007. — С. 59.





УДК 612.183.014.481:612.67
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Е. Н. Горбань, Н. В. Сыкало, Е. В. Подъяченко

Ионизирующее излучение (ИИ) может быть причиной сосудистых изменений и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изучали особенности изменений сосудистой реактивности у взрослых и старых крыс под влиянием ИИ. В опытах на изолированных сегментах грудной аорты взрослых и старых крыс показано, что через 1 мес. после однократного рентгеновского облучения в дозе 3 Гр у старых крыс ослабляется эндотелийзависимая вазодилаторная реакция на ацетилхолин, повышается чувствительность сосудистой стенки к действию эндотелийнезависимого дилатора нитропруссид натрия, не изменяется дилаторная реакция на инсулин и уменьшается вазоконстрикторная реакция на норадреналин.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, реактивность сосудистой стенки, эндотелий, вазоконстрикция, вазодилатация.

УДК 617.7-007.681:612.085.1-085-005
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРВИТИНА В НОРМАЛИЗАЦИИ ГЛАЗНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ДИНАМИКИ ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ НА МОДЕЛИ ГЛАУКОМЫ

И. Н. Михайцева

Воздействие на NO-зависимые регуляторные механизмы кверцетин-содержащим препаратом корвитин у животных с моделью глаукомы существенно повлияло на кровоснабжение и гидродинамику глаза. При 2-недельном применении корвитина путем фракционных инстилляций в конъюнктивальный мешок сниженный кровоток повышался более чем в 2 раза. Нормализовалось также движение внутриглазной жидкости (ВГЖ). Отток ВГЖ увеличился на 58 %, продукция ВГЖ — на 52 %, офтальмотонус достоверно снизился на 14 %. Влияние препарата носило стойкий характер и сохранялось, по меньшей мере, на протяжении 15 сут.

Ключевые слова: глаукома, корвитин, кровоснабжение глаза, глазная гидродинамика, NO-зависимые механизмы.

УДК 61:340.6:616-001.85+616-001.5]:612.013-073
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕПЕНИ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ, РАССЕЯННОГО ТКАНЯМИ МИОКАРДА, ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЧИНЫ И ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕ-НЕ ЛАЗЕРА

А. В. Павлюкович

Экспериментальное исследование направлено на определение возможностей дифференциации причины и давности наступления смерти в результате механической асфиксии или кровопотери путем изучения лазерных изображений срезов ткани миокарда.

Ключевые слова: судебная медицина, смерть, поляриметрия, лазер.

УДК 616.853-092.9:599.323.41-085.213
ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПЕПТИДАМИДОБЕНЗОФЕНОНА НА ХРОНИЧЕСКУЮ ЭПИЛЕПТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОРАЗОВОГО КИНДЛИНГА У КРЫС

И. В. Погорелая

В хронических исследованиях на крысах установлено, что применение производного ПАБФ в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг в/б вызывает задержку формирования генерализованного судорожного синдрома, вызванного киндлинговым применением коразола (25,0 мг/кг, в/б). После недельного перерыва во введении эпилептогена у крыс с применением производного ПАБФ наблюдалась высокая судорожная готовность, не отличавшаяся от таковой в контроле. В ранней фазе сформированного коразолового киндлинга производное ПАБФ дозозависимо подавляло коразол-провоцируемые судороги, в то время как через 3 нед. после последующего введения коразола противосудорожное действие наблюдалось при введении производного ПАБФ дозой 0,5 мг/кг.

Ключевые слова: производное ПАБФ, киндлинг, эпилептическая активность, коразол.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЗИ «ТРОФЕПАРИН» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТРОМБОФЛЕБИТЕ

В. А. Рыбак, В. М. Кузнецова

Выполнены гистологическое и гистохимическое исследование профилактического действия мази «Трофепарин» и препаратов сравнения — мази с гепарином и мази с метилурацилом — при экспериментальном тромбозе вены у крыс. Мазь «Трофепарин» уменьшала воспалительные явления в стенке вены и предотвращала тромбообразование, и по этим показателям преобладала над препаратами сравнения: мазью с гепарином и мазью с метилурацилом.

Ключевые слова: тромбоз вены, гепарин, метилурацил, «Трофепарин».

УДК 616-089.843:611.36+611.013+611.4+57.083
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ФЕТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Р. В. Салютин

Фетальная печень является уникальным и недостаточно изученным источником плюрипотентных стволовых клеток, при этом особый интерес вызывают факторы, которые способствуют их направленной дифференцировке *in vivo*. Нами было проведено экспериментальное исследование на крысах, которым в ишемизированную и интактную мышечную ткань задней конечности трансплантировали гемопоэтические стволовые клетки человека 6–8-й недели гестации. В дальнейшем проведено иммуногистохимическое исследование (определение экспрессии антител к фактору Виллебранда, коллагену IV типа и виментину) процессов, протекающих в мышечной ткани после трансплантации стволовых клеток, при разных условиях эксперимента.

Ключевые слова: ишемия, стволовые клетки, фетальная печень.

УДК 616.12-008.33+616.72-002]:071
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ

И. В. Солдатенко, Н. И. Яблучанский

Изучены особенности клинического течения коморбидной с остеоартрозом (ОА) артериальной гипертензии (АГ) на этапах терапии. Результаты: коморбидная с ОА АГ встречается у половины пациентов. Менее яркая клиническая картина коморбидной с ОА АГ до терапии обусловлена меньшей концентрацией внимания пациентов на ее симптомах. Несмотря на одинаковую эффективность контроля АД в обеих группах, у пациентов с АГ + ОА АГ тяжелее поддается медикаментозной коррекции. В менеджменте пациентов с АГ + ОА необходимо уделять одинаковое внимание уровню здоровья и контролю АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеоартроз, клиника, диагностика, лечение.

УДК 617.735-002-615.099.092:612.085.1
ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИТНЫХ СРЕДСТВ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЦИТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУР ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА

О. П. Сотникова, Т. Ю. Иваничук

Проведен сравнительный анализ полученного материала для определения продолжительности и выраженности следовых цитохимических реакций, развивающихся в сетчатке и зрительной коре крыс, в ответ на курсовые влияния инъекций мареполимиела (21 сут, 0,1 мл/кг), цистеина (10 сут, 100 мг/кг) и аскорбиновой кислоты (10 сут, в/м, 15 мг/кг). Критерий оценки действия метаболитных средств — оптическая плотность РНК, NH₂-групп и тиолов. Выраженность действия препаратов характеризуется последовательностью: аскорбиновая кислота — цистеин — мареполимиел.

Ключевые слова: мареполимиел, цистеин, аскорбиновая кислота, токсическое поражение сетчатки, токсическое поражение зрительной коры, токсическое поражение зрительного анализатора.





UDC 615.454.1:616.14-02:547.995.12
HISTOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL RESEARCH OF
"TROFEPARINE" OINTMENT PREVENTIVE ACTIVITY UNDER
EXPERIMENTAL THROMBOPHLEBITIS

V. A. Rybak, V. M. Kuznetsova

Histological and histochemical research of preventive action of "Trofeparin" ointment and medicines of comparison — ointment with heparin and ointment with metiluracil — under thrombophlebitis in experimental rats was conducted. "Trofeparin" ointment reduced vein walls inflammation and prevented blood clot formation, and these characteristics were more pronounced as compared to medicines of comparison: ointment with heparin and ointment with metiluracil.

Key words: thrombophlebitis, ointment, heparin, methyluracil, "Trofeparine".

UDC 612.183.014.481:612.67
AGE-DEPENDENT PECULIARITIES OF THE RAT VESSELS
REACTIVITY CHANGES TO ACTION OF IONIZING IRRADIATION

Ye. N. Gorban, N. V. Sykalo, Ye. V. Podyachenko

The development of the cardiovascular pathology and vascular changes may be caused by ionizing irradiation (II). The aim of our work was to study the changes of the vessels reactivity in adult and old rats to the action of II. It has been shown in the experiments on the isolated segments of the thoracic aorta of the adult and old Wistar male rats that 1 month later after a single II (3 Gr) the old animals had the following changes: weakening of the endothelium-dependent vasodilatation response to acetylcholine, increasing the vessels sensitivity to endothelium-independent vasodilator the sodium nitroprusside, vascular relaxing reaction to insulin was unchanged and vasoconstriction reaction to epinephrine decreased.

Key words: ionizing irradiation, vascular reactivity, endothelium, vasoconstriction, vasodilatation.

UDC 616-089.843:611.36+611.013+611.4+57.083
IMUNOHISTOCHEMICAL DESCRIPTION OF DIFFERENTIATION OF HAEMOPOIETIC STEM CELLS OF FETAL LIVER AT DIFFERENT TERMS OF EXPERIMENTAL TRANSPLANTATION

R. V. Salyutin

The fetal liver is a unique and insufficiently studied source of pluripotent stem cells. A special interest is caused by factors that influence their directed differentiation *in vivo*. We conducted the experimental research on rats, which the haemopoietic stem cells of human fetal liver of 6–8 weeks gestation have been transplanted into the ischemic and intact muscular tissue of the hindlimb. The immunohistochemical research (determination of expression of antibodies to the Vilebrand factor, to the collagen type IV and vimentine) of processes which take place in the muscular tissue after transplantation of stem cells at different terms of the experiment have been conducted further.

Key words: ischemia, stem cells, fetal liver.

UDC 617.7-007.681:612.085.1-085-005
EFFICIENCY OF CORVITIN IN NORMALISATION OF EYE BLOOD SUPPLY AND AQUEOUS HUMOR DYNAMICS IN GLAUCOMA MODEL

I. N. Mikheyteva

Quercetin-containing preparation corvitin acted on NO-dependent mechanisms in animals with glaucoma model and significantly influenced eye blood supply and hydrodynamics. Two week application of corvitin by fraction instillations into the conjunctive sack twice improved decreased eye blood flow. Aqueous humor (AH) dynamics were also normalized. Outflow facility of AH was increased by 58%, inflow — by 52%, intraocular pressure was decreased by 14%. The influence of corvitin was stable and keeps for, at least, 15 days.

Key words: glaucoma, corvitin, eye blood supply, eye hydrodynamics, NO-dependent mechanisms.

UDC 616.12-008.33+616.72-002]-071
PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION COMORBID WITH OSTEOARTHRITIS AT THERAPY STAGES

I. V. Soldatenko, M. I. Yabluchanskiy

The peculiarities of a clinical course of arterial hypertension (AH) comorbid with osteoarthritis (OA) at therapy stages are studied. Results: comorbid AH with OA is met in half of patients. The less pronounced clinical picture of comorbid AH with OA before therapy is caused by smaller concentration of attention of patients on its symptoms. Despite identical efficiency of BP control in both groups at patients with AH + OA AH are less responsive to medicinal correction. In management of patients with AH + OA it is necessary to pay identical attention to level of health and the BP control.

Key words: arterial hypertension, osteoarthritis, clinic, diagnosis, treatment.

UDC 61:340.6:616-001.85+616-001.5]:612.013-073
COMPERATIVE STUDY OF THE DYNAMICS OF CHANGES OF THE DEGREE OF DEPOLARIZATION FOR LASER RADIATION SCATTERED BY THE MYOCARDIAL TISSUE IN ORDER TO ESTABLISH THE CAUSES AND PRESCRIPTION OF DEATH COMING WITH THE USE OF HE-NE LASER

O. V. Pavlyukovich

This experimental research is aimed at establishing possibilities of differentiate causes and prescription of death coming as a result of mechanical asphyxia or blood loss via studying laser images of the myocardial tissue sections.

Key words: forensic medicine, death, polarimetry, laser.

UDC 617.735-002-615.099.092:612.085.1
INFLUENCE OF SOME METABOLIC RESOURCES ON THE SEVERITY AND DURATION OF THE CYTOCHEMICAL CHANGES IN THE INDIVIDUAL STRUCTURES OF THE VISUAL ANALYZER

O. P. Sotnikova, T. Yu. Ivaniychuk

A comparative analysis of the obtained material for determining the duration and severity of trace cytochemical reactions developing in the retina and visual cortex of rats in response to course influence of marepolimiel injections (21 per day, 0.1 ml/kg), cysteine (10 days, 100 mg/kg) and ascorbic acid (10 days, v/m, 15 mg/kg) has conducted. The criterion for evaluating the metabolic means was as follows: optical density of RNA, NH₂-groups and thiols. Intensity drug action is characterized by a certain sequence: ascorbic acid — cysteine — marepolimiel.

Key words: marepolimiel, cysteine, ascorbic acid, a toxic lesion of the retina, a toxic lesion of the visual cortex, a toxic lesion of the visual analyzer.

UDC 616.853-092.9:599.323.4]-085.213
IMPACT OF PEPTIDOAMIDEAMINOBENZOPHENONE DERIVATE ON CHRONIC EPILEPTIC ACTIVITY IN RAT CORASOLE KINDLING MODEL

I. V. Pogorila

The results of chronic studies demonstrate that administration of PABP (0.1 and 0.5 mg/kg dosage *i/p*) results in delayed formation of generalized epileptic syndrome caused by kindling corasole administration (dosage 25.0 mg/kg, *i/p*). After a 7-day interval in epileptogen's dosing rats that received PABP demonstrated high epileptic activity, similar to control group parameters. At early stages of corasole-induced kindling PABP demonstrated dose-dependent inhibition of corasole-induced convulsions. In delayed kindling (3 weeks after last corasole dosing) PABP demonstrated antiepileptic activity when given in 0.5 mg/kg dosage.

Key words: PABP derivate, kindling, epileptic activity, corasole.



УДК 616.24-056.3-084.6

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРО-ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КОСТНОМ МОЗГЕ МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ АЛЬВЕОЛИТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

С. Б. Добрянский, В. И. Кресюн, М. С. Регада

В работе показано, что при экспериментальном аллергическом альвеолите наблюдается возрастание содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида и снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ) в костном мозге морских свинок. Применение антиоксиданта тиотриазолина снижает содержание продуктов образования ПОЛ и повышает активность СОД и КТ, что свидетельствует о корригирующем влиянии его на процессы ПОЛ и АОС.

Ключевые слова: экспериментальный аллергический альвеолит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, тиотриазолин.

УДК 618.145-007.415-085.256-06:618.33
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИУТРОБНОГО ПЛОДА У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕГНАВИДАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

О. М. Каланжова

С использованием кардио- и эхографического исследования проведен комплексный анализ функционального состояния плода у 60 женщин, перенесших прегравидарное лечение наружного генитального эндометриоза. Установлено, что со стороны фетоплацентарного комплекса у таких пациенток наблюдаются следующие нарушения: плацентарная дисфункция, нарушение регуляции функций органов и систем плода, снижение его компенсаторно-адаптационных возможностей. Доказано влияние тяжести наружного генитального эндометриоза в прегравидарный период на степень снижения функциональных возможностей плода.

Ключевые слова: функциональное состояние плода, наружный генитальный эндометриоз, беременность.

УДК 616.34-008.87-053.2

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Н. Л. Аряев, Ю. В. Десятская

Проведено контролируемое исследование в параллельных группах применения препарата «Бебинорм» у новорожденных детей с перинатальной патологией, которые получали антибактериальную терапию. Доказана достаточная эффективность препарата, что дает основание рекомендовать «Бебинорм» для коррекции биоценоза кишечника у новорожденных детей на фоне и/или после применения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотики, новорожденные.

УДК 616.833.24-002-089.5:615.276

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭПИДУРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СТЕРОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФОРАМИНАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ МЕЖПОВЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА И КОРЕШКОВЫМ СИНДРОМОМ

А. А. Кондрашов, Н. Е. Полищук

Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность данного метода терапии у пациентов с фораминальными грыжами м/п дисков малого размера и корешковым синдромом. Он может быть рекомендован как терапевтический метод, обеспечивающий анальгезию, функциональную активность и работоспособность.

Ключевые слова: эпидуральные блокады, фораминальные грыжи, корешковый синдром.

УДК 616-003.96+616.24-002]-053.2

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИПА ОБЩИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА И ЭНДОТОКСЕМИИ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И БОЛЕЮЩИХ ПНЕВМОНИЕЙ

Н. Б. Галиаш

Изучались параметры клеточного иммунитета и эндотоксемии в зависимости от типа общих неспецифических адаптационных реакций. Установлено, что оценка иммунного статуса детей с помощью определения типа адаптационных реакций дает возможность выявить напряженность адаптационно-резервных возможностей организма и развитие иммунной недостаточности и, таким образом, выделить группу риска неблагоприятного течения болезни.

Ключевые слова: дети, клеточно-опосредованный иммунитет, адаптационные реакции, пневмония.

УДК 616.89-085.214:577.15

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. Г. Штурминский, Л. С. Кравченко, О. В. Татарина, С. В. Щербаков

Исследование коллектива авторов посвящено проблеме изучения влияния психотропных препаратов на функциональную активность слюнных желез. В результате проведенного эксперимента на крысах определено, что большинство широко распространенных психотропных препаратов при их продолжительном употреблении приводят к снижению слюноотделения и уменьшению количества белка в слюне, которые чаще всего и провоцируют воспаление слизистой оболочки.

Ключевые слова: слюна, психотропные препараты, слизистая оболочка, экспериментальные крысы, белок слюны.

УДК 616.36-002.2-008.93-055.26

СОСТОЯНИЕ ГЛУТАТИОНОВОЙ ПРОТИВОПЕРЕКИСНОЙ СИСТЕМЫ И ИНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

О. Е. Иванникова

Обследовано 65 беременных со слабо и умеренно выраженной активностью хронического гепатита С (ХГС) и 32 здоровых беременных. У беременных с ХГС установлено снижение активности глутатионовой противоперекисной системы, зависящее от активности болезни. Показано, что состояние системы глутатиона коррелирует с интенсивностью интерфероногенеза.

Ключевые слова: глутатионовая система, хронический гепатит С, интерфероногенез у беременных.

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-07
ИНТЕГРАЛЬНАЯ СИСТЕМА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

В. А. Науменко

Цель работы — повысить эффективность ранней диагностики неproлиферативной диабетической ретинопатии (НДРП) путем создания системы интегральной оценки комплекса диагностических признаков, обнаруженных у больного сахарным диабетом (СД).

Использованы данные морфометрии перипапиллярных нервных волокон 364 глаз больных СД 1 и 2 типов и 58 глаз здоровых лиц; изучены данные витреальной флюорометрии у 10 волонтеров без признаков глазных болезней и у 15 больных СД с начальной НДРП; проведено исследование крови 27 больных СД и 10 здоровых, рассчитано содержание интерлейкинов 1 β , 4, 6 и 10.

Наиболее информативны для ранней диагностики НДРП — данные витреальной флюорометрии и стаж СД.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, витреальная флюорометрия.



UDC 618.145-007.415-085.256-06:618.33
FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF INTRAUTERINE FETUS
IN WOMEN, WHO HAD PREGRAVIDAR TREATMENT OF EX-
TERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

O. M. Kalanzhova

A complex analysis is conducted with the use of cardio- and echographic research of the fetal functional state in 60 women who had pregravidar treatment of external genital endometriosis. It was determined that the following disturbances of the fetoplacental complex take place in such patients: placental disfunction, disturbance of regulations of functions of organs and systems of the fetus, decrease of its compensatory and adaptation possibilities. The influence of severity of external genital endometriosis during the pregravidar period on the degree of decrease of functional possibilities of the fetus is proven.

Key words: functional state of fetus, external genital endometriosis, pregnancy.

UDC 616.24-056.3-084.6
ABNORMALITIES IN THE FUNCTIONAL STATE OF PROOXI-
DANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE BONE MARROW OF
GUINEA PIGS IN EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND
THEIR CORRECTION WITH THIOTRIAZOLINE

S. B. Dobryansky, V. Y. Kresyun, M. S. Regeda

It was shown in the work that in experimental allergic alveolitis an increased content of diene conjugates and malonic dialdehyde and decreased activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in the bone marrow of guinea pigs were observed. The application of the antioxidant thiotriazoline reduces formation of LPO products and increases the activity of SOD and CT.

Key words: experimental allergic alveolitis, lipid peroxidation, antioxidant system, thiotriazoline.

UDC 616.833.24-002-089.5:615.276
EFFICIENCY OF EPIDURAL INTRODUCTION OF STEROIDS
IN PATIENTS WITH HERNIATED DISKS OF LUMBAR DEPART-
MENT OF THE BACKBONE AND THE RADICULAR SYNDROME

A. A. Kondrashov, N. Ye. Polishchuk

The carried out research shows high efficiency of the given method of therapy in patients with herniated disks of the backbone small size and radicular syndrome and can be recommended as the therapeutic method providing anesthesia, functional activity and working capacity.

Key words: epidural blockade, radicular syndrome.

UDC 616.34-008.87-053.2
PROBIOTICS IN PREVENTION AND TREATMENT OF
ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN NEWBORNS

N. L. Aryaev, Yu. V. Desyatska

Control clinical trials in parallel groups of probiotics in newborn with antibiotic-associated diarrhea have been conducted. Probiotic "Bebinorm" is effective in prevention and treatment of the disease.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, probiotics, newborns.

UDC 616.89-085.214:577.15
DETERMINATION OF THE INFLUENCE OF PSYCHOTROPIC
DRUGS ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF SALIVARY
GLANDS IN THE EXPERIMENT

V. G. Shuturminskiy, L. S. Kravchenko, O. V. Tatarina,
S. V. Shcherbakov

The study of authors is devoted to the problem of the study of the influence of psychotropic drugs on the functional activity of the salivary glands. As a result of the carried out experiment on the rats it is determined that the majority of the widespread psychotropic drugs with their prolonged use leads to reduction in the salivation and decrease of the quantity of protein in the saliva, which most frequently provoke the inflammation of mucous of the oral cavity.

Key words: saliva, psychotropic drugs, mucosa of oral cavity, experimental rats, protein of saliva.

UDC 616-003.96+616.24-002]-053.2
POSSIBILITIES OF USAGE OF GENERAL NON-SPECIFIC
ADAPTIVE REACTIONS TYPING IN DETERMINATION OF CELL-
MEDIATED IMMUNITY AND ENDOGENOUS INTOXICATION
LEVEL IN HEALTHY CHILDREN AND THOSE WITH PNEUMONIA

N. B. Haliyash

Parameters of cell-mediated immunity and endogenous intoxication in healthy children were studied as subject to type of non-specific adaptive reactions. It was determined that evaluation of child's immune status using assessment of non-specific adaptive reaction type helps to reveal expressed adaptive-reserve abilities and development of immunologic deficiency thus to single out risk group of unfavorable disease course.

Key words: children, cell-mediated immunity, adaptive reactions, pneumonia.

UDC 617.735-002-02:616.379-008.64-07
THE INTEGRATED SYSTEM OF EARLY DIAGNOSIS OF
NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

V. A. Naumenko

The aim of the work is to increase the effectiveness of early diagnosis of nonproliferative diabetic retinopathy (NDRP) by the way of establishing a system of integral evaluation of the complex diagnostic features identified in a patient with diabetes mellitus (DM).

The data of vitreous fluorometry in 10 volunteers without signs of eye disease and in 15 diabetic patients with early NDRP were studied; the blood of 27 DM patients and 10 healthy recipients was conducted and the content of interleukin 1 β , 4, 6 and 10 is counted.

The most informative for the early diagnosis of NPRD is the vitreous fluorometry method data.

Key words: diabetic retinopathy, vitreous fluorometry.

UDC 616.36-002.2-008.93-055.26
STATE OF GLUTATHIONE ANTIPEROXIDANT SYSTEM AND
INTERFERONOGENESIS IN THE PREGNANT WOMEN WITH
CHRONIC HEPATITIS C

O. Ye. Ivannikova

65 pregnant women with mild and moderate activity of chronic hepatitis C (CHC) and 32 healthy pregnant women were observed. Decreased level of glutathione antiperoxidant system's activity that depends on disease's activity is established. It was shown that state of glutathione system correlates with intensity of interferonogenesis.

Key words: glutathione, system, chronic hepatitis C, interferonogenesis in pregnant women.



УДК 616.12-009.72-074/.-076
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ -SH И -S-S- ГРУПП В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Н. В. Костюшова

Изучена функциональная роль -SH и -S-S- групп в развитии оксидативного стресса у больных с нестабильной стенокардией (НС), инфарктом миокарда без зубца Q (ИМ Q-) и с зубцом Q (ИМ Q+). Установлено, что НС, ИМ Q- и ИМ Q+ сопровождаются качественно новым витком нарушения соотношения между количеством белковых и небелковых -SH и -S-S- групп. Обсуждены причины нарушения этого равновесия и роль в развитии окислительной модификации белков, перекисидации липидов и дестабилизации липид-белковых связей.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, оксидативный стресс, сульфгидрильные и дисульфидные группы.

УДК 616.22-089.819.3(048.8)
ТАКТИКА ПРИ ТРУДНОЙ ИНТУБАЦИИ ТРАХЕИ
О. А. Тарабрин, В. В. Суслов, А. А. Буднюк

На основании данных литературы и результатов собственных исследований обобщены последние данные о «трудных дыхательных путях». Особое внимание уделено факторам риска и прогностическим тестам трудной интубации трахеи. В статье также рассмотрена тактика действия анестезиолога при трудной интубации.

Ключевые слова: трудные дыхательные пути, прогностические тесты.

УДК 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722
НОВЫЙ СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Е. В. Коноваленко

Цель исследования — изучение сравнительной эффективности постоянной подкожной инъекции инсулина (ППИИ) и непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) у больных СД-1 и СД-2 на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также уровень одного из индикаторов воспаления — фактора некроза опухолей- α (ФНО- α).

Применение ППИИ у больных СД-2 обеспечило состояние субкомпенсации. Сочетание ППИИ с НМГ у больных СД-1 и СД-2 позволило достичь целевых значений гликированного гемоглобина — ниже 6,5 %, что должно предупредить или затормозить развитие сосудистых осложнений СД.

Применение ППИИ и особенно сочетание ППИИ с НМГ у больных СД-1 и СД-2 достоверно снижало уровень ФНП- α .

Ключевые слова: непрерывный мониторинг глюкозы, постоянная подкожная инъекция инсулина, гликированный гемоглобин, фактор некроза опухолей- α .

УДК 616-002.77-036.22-085
РЕВМАТИЗМ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ИЛИ АКАДЕМИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА?

Е. А. Якименко, Л. В. Закатова, Н. Н. Антипова, В. В. Тбили, Н. С. Тихончук

Несмотря на то, что среди населения Украины в последние годы отмечается уменьшение заболеваемости всеми формами ревматизма (острой ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца), медико-социальное значение данной патологии не уменьшилось. Происходит накопление хронической ревматической болезни сердца (ХРБС), следовательно, увеличение количества осложнений, рост числа случаев инвалидности, преждевременной смерти. Отмечена тенденция к увеличению удельного веса заболеваемости острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) у трудоспособного населения, что свидетельствует об опасности носительства β -гемолитического стрептококка группы А.

Ключевые слова: ревматизм, осложнения, инвалидность, смертность, заболеваемость.

УДК 616.12-008.46-053.9
ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ГДЕ МЕДЛИЛИ, ГДЕ НЕ ТОРОПИЛИСЬ, И ПРИДЕТСЯ ЛИ УСКОРЯТЬ ТЕМП?

Л. А. Ковалевская, Т. В. Воронина

Изложены проблемные вопросы увеличения распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН). Приведены новые сведения об атеросклерозе в молодом возрасте; современная классификация ХСН (стадии А-D) Американской ассоциации сердца; эхокардиографическая диагностика диастолической дисфункции левого желудочка. Проанализированы результаты последних широкомасштабных исследований в аспекте диагностики и лечения, а также профилактики ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диагностика, лечение.

УДК 616-073.916
ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ: КЛИНИКО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
О. В. Щербина

Рассмотрены теоретические аспекты и роль современного метода лучевой диагностики — позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Описаны преимущества комбинированных диагностических аппаратов ПЭТ-КТ, приведен протокол исследования. Рассмотрены показания для проведения ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в онкологической практике.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, компьютерная томография, позитронизлучающие радиофармапрепараты, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза.



UDC 616.22-089.819.3(048.8)

MANAGEMENT OF THE DIFFICULT TRACHEAL INTUBATION

O. O. Tarabrin, V. V. Suslov, O. O. Budnyuk

Based on literature data and own investigations there are summarized recent data on the "difficult airway". Particular attention is paid to risk factors and prognostic tests for difficult tracheal intubation. The article also discussed the management of the anesthesiologist during difficult intubation.

Key words: difficult airway, predictive tests.

UDC 616.12-009.72-074/.-076

FUNCTIONAL ROLE OF -SH AND -S-S- GROUPS IN DEVELOPMENT OF THE OXIDATIVE STRESS IN CASE OF ACUTE CORONAL SYNDROME

N. V. Kostyushova

A functional role is studied of -SH and -S-S- groups in development of the oxidative stress in patients with instable angina pectoris (AP), non Q myocardial infarction (MI Q-) and Q myocardial infarction (MI Q+). It has been found that instable AP, MI Q- and MI Q+ are followed by qualitatively new round of disorder in relation between quantity of recovered and oxidized protein and non-ablumin thiogroups. The causes and mechanism of this imbalance, the role of proteins in development of the oxidative modification, peroxidation of proteins and destabilization of lipid-proteinous bonds in LPC have been discussed.

Key words: acute coronal syndrome, instable angina pectoris, myocardial infarction, oxidative stress, sulfhydryl and disulfide groups.

UDC 616-002.77-036.22-085

RHEUMATISM IN CURRENT CLINICAL PRACTICE: EPIDEMIOLOGICAL OR ACADEMIC PROBLEM?

O. O. Yakimenko, L. V. Zakatova, N. M. Antipova, V. V. Tilyeli, N. S. Tikhonchuk

In spite of the fact that all rheumatism forms — acute rheumatic fever (ARF) and chronic rheumatic heart disease (CRHD) have diminished in Ukraine population last years, the medical and social significance of this pathology didn't decrease. The CRHD accumulation takes place and consequently the amount of complications increases, the number of disability cases and premature death grow. The tendency to raising of ARF disease incidence rate is observed in able-bodied population. This indicates the risk of β -haemolytical streptococcus group A carriage.

Key words: rheumatism, complications, disability, mortality, morbidity.

UDC 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

A NEW METHOD OF ASSESSMENT OF HYPOGLYCEMIC THERAPY

O. V. Konovalenko

The aim of present research was to study the comparative action of continuous subcutaneous insulin injection (CSII) and continuous glucose monitoring system (CGMS) in patients with diabetes mellitus (DM) on the level of glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) and on the inflammatory cytokine — tumor necrosis factor- α (TNF- α).

Usage of CSII in the patients with DM-2 provided subcompensation stage. Combination of CSII with CGMS in the patients with DM-1 and DM-2 allowed to reach recommended level of glycosylated haemoglobin — under 6,5%.

Implication of CSII and especially combination of CSII with CGMS in the patients with DM-1 and DM-2 significantly decreased level of TNF- α .

Key words: continuous glucose monitoring system, continuous subcutaneous insulin injection, glycosylated haemoglobin, tumor necrosis factor- α .

UDC 616-073.916

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY: CLINICAL AND METHODIC ASPECTS

O. V. Shcherbina

The theoretical basis and role of modern method of radio-diagnostics — positron emission tomography was highlighted. The advantages of combined diagnostic apparatuses were described, and the protocol of investigations was presented. There were given the indications for execution of PET with ¹⁸F-fluorodesoxyglucose in oncological practice.

Key words: positron emission tomography, computed tomography, positronemission tracers, ¹⁸F-fluorodesoxyglucose.

UDC 616.12-008.46-053.9

CHRONIC HEART FAILURE: WHERE WERE WE SLOW, WHERE WERE NOT IN A HURRY AND SHOULD WE SPEED UP?

L. A. Kovalevska, T. V. Voronina

There interpreted the problematical questions of chronic heart failure (CHF) prevalence. There given new information about atherosclerosis in young age; modern CHF classification (A-D stages) of the American Heart Association; echocardiographic diagnostics of left ventricle diastolic disfunction.

There analysed the latest extensive researches results connected with diagnostics, treatment and prophylaxis of CHF.

Key words: chronic heart failure, diagnostics, treatment.



ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Повновлений у 1997 році, часопис за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Передплатний індекс — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що, починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським державним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський державний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський державний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок; огляди — до 10 сторінок; оригі-

нальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загальною підрахунком вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляди», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;



е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;

л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, назва статті, ініціали та прізвище автора (авторів), текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word for Windows;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

Редакційна колегія



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (109) 2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (110) 2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

1 (111) 2009



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (113) 2009



2010

Січень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

Лютий

1 8 15 22
2 9 16 23
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Березень

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Квітень

Пн	5 12 19 26
Вт	6 13 20 27
Ср	7 14 21 28
Чт	1 8 15 22 29
Пт	2 9 16 23 30
Сб	3 10 17 24
Нд	4 11 18 25

Травень

3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

Червень

7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27

Липень

Пн	5 12 19 26
Вт	6 13 20 27
Ср	7 14 21 28
Чт	1 8 15 22 29
Пт	2 9 16 23 30
Сб	3 10 17 24 31
Нд	4 11 18 25

Серпень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Вересень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26

Жовтень

Пн	4 11 18 25
Вт	5 12 19 26
Ср	6 13 20 27
Чт	7 14 21 28
Пт	1 8 15 22 29
Сб	2 9 16 23 30
Нд	3 10 17 24 31

Листопад

1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28

Грудень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**