



МЕДИЦИНА

СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

№ 1 (66), 2015

Медицина сьогодні і завтра

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

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

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16433-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видавць України в галузі медичних наук
(додаток до постанови президії ВАК
України від 10.03.10 № 1-05/2)

Редактор *Л.В. Степаненко*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, пр. Леніна, 4
Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru

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

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 3 від 19.03.15)

Підписано до друку 20.03.15
Ум. друк. арк. 8,625
Обл.-вид. арк. 9,90
Формат 60×84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 15-3319.

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

© Медицина сьогодні і завтра.
ХНМУ, 2015

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.А. Капустник

Заступники головного редактора:
*В.В. Бойко, Л.В. Журавльова,
В.В. М'ясоєдов, Ю.В. Одинець*

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*І.В. Завгородній, С.В. Кузнецов, В.А. Огнев,
Р.С. Назарян, О.В. Ніколаєва, В.М. Синайко,
І.В. Сорокіна, І.А. Тарабан, І.О. Тучкіна*

Редакційна рада

*Ю.Г. Антипкін (Київ), О.Я. Бабак (Харків),
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Російська Федерація),
О.М. Біловол (Харків), П.В. Волошин (Харків),
М.П. Воронцов (Харків), О.Я. Гречаніна (Харків),
В.М. Ждан (Полтава), Н.І. Жернакова (Бєлгород,
Російська Федерація), О.М. Ковальова (Харків),
М.О. Корж (Харків), В.О. Коробчанський (Харків),
П.Г. Кравчун (Харків), Ю.І. Кундієв (Київ),
О.Є. Лоскутов (Дніпропетровськ), В.І. Лупальцов (Харків),
В.Д. Марковський (Харків), С.Ю. Масловський (Харків),
В.В. Ніконов (Харків), В.О. Ольховський (Харків),
М.І. Пилипенко (Харків), Л.В. Подрігало (Харків),
М.Г. Проданчук (Київ), Л.Г. Розенфельд (Київ),
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)*

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Александрова А.В.</i> Динамика местных проявлений очага термического повреждения при применении синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ	<i>Aleksandrova A.V.</i> The dynamics of local manifestations of thermal damage in the application of synthetic inhibitors of matrix metalloproteinases
5	5
<i>Бобро О.В.</i> Вплив адаптогену «Торфот» на показники електрогенезу головного мозку та обмін катехоламінів у експерименті	<i>Bobro E.V.</i> Influence of the adaptogen Torfot on electrogenesis indicators of brain and exchange of catecholamines in experiment
10	10
<i>Гаргін В.В.</i> Патологоанатомічна діагностика передракових процесів молочної залози	<i>Gargin V.V.</i> Pathoanatomical diagnosis of precancerous processes of mammary gland
15	15
<i>Шепітько К.В.</i> Метрична характеристика екзокриноцитів слизової оболонки порожньої кишки при трансплантації кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини у щурів	<i>Shepitko K.V.</i> Metric character of exocrinocytes of rat jejunum mucosa in transplantation of cryopreserved placenta accompanied by acute aseptic peritoneal inflammation
19	19
<i>Шиян Д.Н.</i> Метод определения ядер мозжечка	<i>Shiyan D.N.</i> The method of determining of the cerebellar nuclei
25	25
ТЕРАПІЯ	THERAPY
<i>Истомина О.В.</i> Эндотелиальная дисфункция у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с гипертонической болезнью (обзор литературы)	<i>Istomina O.V.</i> Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension (review)
30	30
<i>Кравчун П.Г., Залюбовська О.І., Шушляпін О.І., Шелест О.М., Шумова Н.В., Золотайкіна В.І., Добровольська І.М., Ломакіна О.В., Тітова Г.Ю., Крapiвко С.О., Ковальова Ю.О., Кононенко Л.Г., Артёмов Д.С., Сапричова Л.В.</i> Ішемічна хвороба серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу за наявності метаболічного синдрому: клініко-діагностичні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності в рамках поліморбідної патології у клініці внутрішніх хвороб	<i>Kravchun P.G., Zalyubovskaya E.I., Shushlyapin O.I., Shelest A.N., Shumova N.V., Zolotaykina V.I., Dobrovolskaya I.N., Lomakina O.V., Titova G.Yu., Krapivko S.O., Kovaliova Yu.A., Kononenko L.G., Artiomov D.S., Saprychova L.V.</i> Ischemic heart diseases and concomitant 2 type diabetes mellitus at presence of metabolic syndrome: clinical and diagnostical features flowing chronic cardiac insufficiency within the framework polymorbidity of pathology in clinic of internal illness
35	35
<i>Назаренко Е.О., Белал С.А.С., Мартыненко А.В., Яблuchанский Н.И.</i> Реакция вариабельности сердечного ритма на сеансы биологической обратной связи с метрономизированным дыханием у здоровых добровольцев	<i>Nazarenko E.O., Belal S.A.S., Martynenko A.V., Yabluchanskiy N.I.</i> Reaction of heart rate variability parameters in biofeedback sessions in the loop of paced breathing in healthy volunteers
43	43

Олійник М.О. Взаємозв'язок фактора некрозу пухлин- α і інтерлейкіну- 1β та їхній вплив на вуглеводний обмін у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2-го типу та остеоартрозу

Oliinyk M.O. The relationship between tumor necrosis factor- α and interleukin- 1β and their effect on carbohydrate metabolism in patients with the combined course of type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis

ПЕДІАТРІЯ

PEDIATRICS

Сенаторова А.С., Черненко Л.Н., Муратов Г.Р., Башкирова Н.В. Анализ эффективности противовоспалительной терапии у детей с бронхолегочной дисплазией

Senatorova G.S., Chernenko L.M., Muratov G.R., Bashkirova N.V. Analyses of efficacy of anti-inflammatory therapy at children with bronchopulmonary dysplasia

Чернуский В.Г., Говаленкова О.Л., Летьаго А.В., Евдокимова Т.В. Концепция развития иммунопатологических механизмов при бронхиальной астме у детей

Chernusky V.G., Govalenkova O.L., Letyago A.V., Evdokimova T.V. Conception of immunopathological mechanisms development in children with bronchial asthma

Шмулич В.К., Урываева М.К., Самсоненко В.И., Дзикович Л.А., Дудулад Н.М., Старусева В.В., Шмулич О.В., Прокопенко К.А. Особенности клинико-лабораторной диагностики атопического дерматита у детей раннего возраста

Shmulich V.K., Uryvaeva M.K., Samsonenko V.I., Dzikevich L.A., Dudulad N.M., Staruseva V.V., Shmulich O.V., Prokopenko K.A. Clinical features and laboratory diagnosis of atopic dermatitis in infants

НЕВРОЛОГІЯ

NEUROLOGY

Наконечная О.А., Ярмиш Н.В., Боярский А.А. Современные методы диагностики рассеянного склероза

Nakonechnaya O.A., Yarmish N.V., Boyarskiy A.A. Modern diagnosis methods of multiple sclerosis

Никишкова И.Н., Мищенко В.Н. Вазкулярные патологии как факторы риска асимптомных поражений головного мозга: обзор литературы

Nikishkova I.M., Mishchenko V.M. Vascular pathologies as risk factors of asymptomatic brain damages: a review

ХІРУРГІЯ

SURGERY

Мирошниченко Д.А. Динамика давления в воротной вене у больных портальной гипертензией

Myroshnychenko D.A. Dynamics in portal vein pressure in patients with portal hypertension

Синегубов Д.А. Динамика восстановления функции тазобедренных суставов после двустороннего эндопротезирования

Sinegubov D.A. Dynamics of restoration of hip joints function after bilateral arthroplasty

АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

ANESTHESIOLOGY

Михневич К.Г. Интегральная оценка когнитивных функций в периоперационном периоде

Mikhnevich K.G. Integral assessment of cognitive function in the perioperative period

КОМБУСТИОЛОГІЯ

Шаповал О.В. Діагностична інформативність лабораторних показників крові та сечі у хворих з опіками

Shapoval E.V. Diagnostic information value of laboratory parameters of blood and urine of patients with burns 101

ОНКОЛОГІЯ

Сорочан П.П., Громакова І.А., Сухина Е.Н., Прохач Н.Э., Громакова І.С. Радиотерапія і імунотерапія. Результати клінічних досліджень комбінованого підходу

Sorochan P.P., Gromakova I.A., Sukhina E.N., Prokhach N.E., Gromakova I.S. Radiotherapy and immunotherapy. Results of clinical trials of the combined approach 107

ГІНЕКОЛОГІЯ

Коваль Г.Д. Регуляторні Т-клітини ендометрія як важливий фактор патогенезу ендометріозу та спричиненого ним безпліддя

Koval G.D. Regulatory T-cells of endometrium as important pathogenetic factors of endometriosis and related infertility 114

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Семенец В.В., Токарев В.В., Тарануха О.А. Діагностика функціонального стану кольорового зору людини (обзор літератури)

Semenets V.V., Tokarev V.V., Taranukha O.A. Functionality diagnosis of human colour vision (review of literature) 119

СТОМАТОЛОГІЯ

Янішен І.В., Масловський О.С. Галітоз як проблема клінічної стоматології: частота і тяжкість у пацієнтів на етапах ортопедичного лікування

Yanishen I.V., Maslovskiy A.S. Halitosis as the problem of clinical dentistry: the incidence and severity at patients on stage of orthopedic treatment 126

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Кізлова Н.М. Аналіз чотирирічного профілю кратності епізодів лікування пацієнтів з виразковою хворобою та ерозіями шлунка і дванадцятипалої кишки в гастроентерологічному денному стаціонарі за регресією Пуассона

Kizlova N.M. Analysis of 4-years profile of treatment repetitions in patients with ulcer and erosions of stomach and duodenum in day-time inpatient gastroenterological department by Poisson regression 130

COMBUSTIOLOGY**ONCOLOGY****GYNECOLOGY****OPHTHALMOLOGY****STOMATOLOGY****SOCIAL MEDICINE**

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-001.17-092.9-085.272.6:577.152.34

*А.В. Александрова**Харьковский национальный медицинский университет***ДИНАМИКА МЕСТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОЧАГА
ТЕРМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
СИНТЕТИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ**

Изучена динамика местных проявлений термического ожога кожи крыс при использовании синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина. Под влиянием доксициклина заживление протекает интенсивнее, чем при лечении препаратами сравнения, что проявляется более ранними сроками сокращения площади термического повреждения. Показано, что доксициклин по терапевтической эффективности превосходит референтные препараты «Тиотриазолин» и «Метилурацил» на 32,0 и 21,0 % соответственно.

Ключевые слова: ожоговая рана, синтетический ингибитор матричных металлопротеиназ, доксициклин.

Термические повреждения остаются одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины [1]. Ожоговая рана является важным звеном патогенеза ожоговой болезни. При лечении термических ожогов необходимо приостановить воспалительный процесс, чрезмерный распад белков, восстановить цитокиновый дисбаланс и стимулировать репаративные процессы в ране [2]. О восстановлении данных процессов можно судить в первую очередь по скорости изменения площади ожоговой поверхности, визуальным наблюдениям и терапевтической эффективности используемых для лечения препаратов [3]. В настоящее время существует достаточное количество средств местного и системного действия, которые включены в схемы лечения термических повреждений [4]. Однако высокий уровень инфекционных осложнений и снижение иммунологической реактивности организма, особенно у детей и лиц пожилого возраста, приводят к хронизации раны, длительному пребыванию пациентов в стационаре и увеличению ма-

териальных затрат на их лечение [5]. Проведенные нами морфологические исследования [6] показали, что применение синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина улучшает репаративные процессы, ускоряя заживление. Однако для полной оценки эффективности доксициклина необходимо также оценить динамику местных проявлений, скорость сокращения термического повреждения и терапевтическую эффективность синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы. Исследование по моделированию ожогов выполнено на 96 крысах популяции WAG массой 200–250 г. На выстриженном участке задней части бедра под тиопенталовым наркозом вызывали термический ожог (Кривошапка А.В., Звягинцева Т.В., 2010). Все процедуры с животными проводили согласно закону Украины от 21.02.06 № 3447-IV, методическим рекомендациям об использовании животных в биохимических исследованиях (Стефанов О.В.,

© А.В. Александрова, 2015

2002), требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 18.03.86), Уставу Украинской ассоциации по биоэтике ХНМУ и нормам GLP (1992 г.), типовым положениям по вопросам этики МЗ Украины от 13.02.03 № 66 (протокол заседания комиссии по биоэтике № 6 от 05.06.13).

Животные были разделены на четыре группы по 24 особи в каждой группе. Первая группа (контрольная) – крысы с термическим ожогом без лечения, крысам второй группы вводили тиотриазолин в дозе 30 мг/кг (препарат сравнения), животным третьей группы – метилурацил в дозе 0,126 мг/кг (препарат сравнения), крысам четвертой группы – синтетический ингибитор матричных металлопротеиназ доксициклин в дозе 2,5 мг/кг. Препараты вводили внутривенно в крахмальной взвеси сразу после термического воздействия и ежедневно в течение всего периода эксперимента (28 суток). Наблюдения за процессами заживления ожоговых ран проводили на 7, 14, 21 и 28-е сутки (по 6 крыс в каждой серии). Динамику заживления ожоговой раны оценивали по визуальным наблюдениям, площади поверхности ожога, терапевтической эффективности. Площадь ожога высчитывали по формуле

$$S=\pi R^2,$$

где π – константа ($\approx 3,14$); R – радиус круга.

Площадь ожога в процентах по отношению к общей поверхности тела рассчитывали с помощью формулы Lee в модификации формулы Мее–Рубнера [7]. Терапевтическую эффективность оценивали по динамике площади ожоговой раны и сокращению сроков ее заживления. Сокращение срока заживления раны определяли по формуле Андреева С.В. (1973); Саркисова Д.С. (1960).

Результаты и их обсуждение. При исследовании группы животных с экспериментальным термическим ожогом кожи задней поверхности бедра без лечения отмечалась выраженная гиперемия с последующим образованием тонкого струпа коричневого цвета. Результаты исследования показали, что уже с 3-х суток начиналось размягчение центральной части толстого струпа, при надавливании из-под него выделялся серозно-гнойный экссудат. На 7-е сутки ожоговая рана представляла собой зону глубокого некроза и серозно-гнойного экссудата. В тканях дна раны сохранялся отек с образованием грануляционной ткани на границе очага поражения (рис. 1).

На протяжении следующих двух недель наблюдения (14–21-е сутки) в центре ожоговой раны отмечалось уменьшение зоны некроза и эпителизация раневого дефекта. К 28-м суткам ожоговая рана была частично эпителизирована с образованием тонкого рубца.

При изучении динамики площади ожоговой раны отмечалось уменьшение раневого дефекта к 7-м суткам – на 15,0 %, к 14-м суткам – на 41,0 %, к 21-м суткам – на 77,0 % и к 28-м суткам – на 86,0 % в сравнении с исходной площадью, которая составляла 4 см² (табл. 1). Полное заживление ожоговой раны у контрольных животных отмечалось на 31-е сутки.

При лечении тиотриазолином отечность и гиперемия раны были менее выражены, чем у крыс контрольной группы. Начиная с 3-х суток отмечалось размягчение центральной части толстого струпа, однако при надавливании из-под него выделялся преимущественно серозный экссудат. На 7-е сутки зона некроза в области раны была заполнена серозным экссудатом. На протяжении сле-

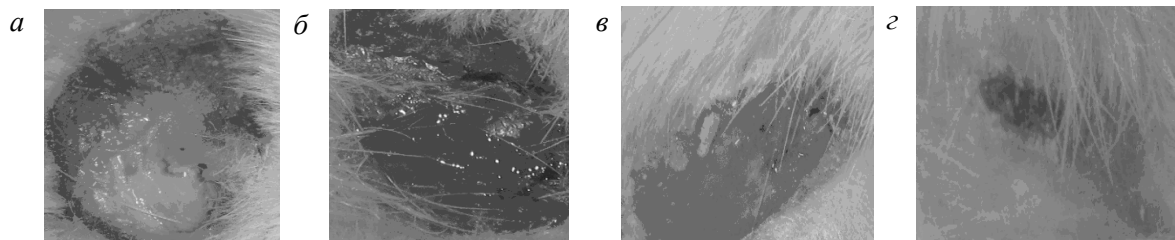


Рис. 1. Динамика заживления кожи после термического ожога задней поверхности бедра крыс на 7-е (а), 14-е (б), 21-е (в) и 28-е (з) сутки

Таблиця 1. Динаміка площі ожогової поверхності у крыс с термічним ожогом ($n=6$), см^2

Група	Сроки спостереження, дні			
	7-е	14-е	21-е	28-е
Ожог без лікування (контроль)	3,420±0,314	1,630±0,231	0,920±0,094	0,5700±0,0039
Тиотриазолін, 30 мг/кг	2,8600±0,2119*	1,2100±0,1756*	0,3000±0,0582*	0
Метилурацил, 0,126 мг/кг	2,3100±0,1729*	0,8900±0,1548*	0,1900±0,0585*	0
Доксициклін, 2,5 мг/кг	2,2600±0,3445**	0,6200±0,1367**	0	0

Примечание. $p < 0,05$; достовірність різниць по порівнянню: * с початковими значеннями; # с контролем.

дуючих двох тижнів спостереження (до 21-х діб) в центрі ожогової рани відзначалося зменшення зони некрозу, розплавлення струпа, а також епітелізація раневого дефекта, яка відбувалася швидше, ніж в контрольній групі. К 28-м дібм ожогова рана практично повністю була епітелізована з утворенням нежного рубця (рис. 2).

ливанні із-під нього виділявся переважно серозний ексудат. К 7-м дібм ранева поверхність була покрита щільним струпом, ексудат серозного характеру. На протязі наступних двох тижнів спостереження (до 21-х діб) в центрі ожогової рани спостерігалося зменшення зони некрозу, розплавлення струпа і епітелізація раневого дефекта відбувалися швидше,

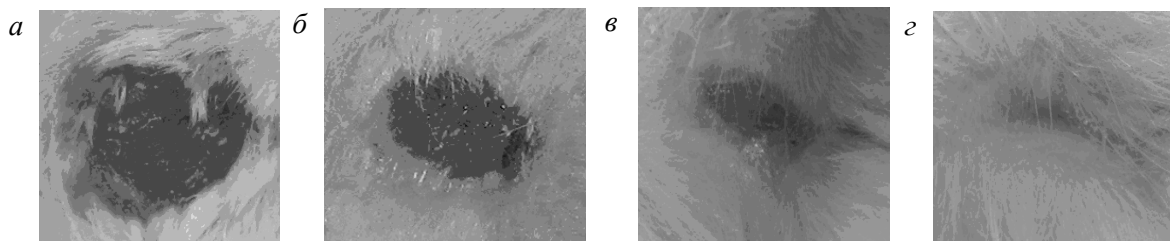


Рис. 2. Динаміка заживлення шкіри після термічного ожогу задньої поверхності бедра крыс при використанні тиотриазоліну на 7-е (а), 14-е (б), 21-е (в) і 28-е (г) діб

Площа раневого дефекта зменшувалася інтенсивніше, ніж в контрольній групі: к 7-м дібм – на 16,0 %, к 14-м – на 26,0 %, к 21-м – на 67,0 %, і к 28-м дібм відзначалося повне заживлення раневого дефекта.

При лікуванні тварин метилурацилом відзначалося виражена гіперемія з подальшим утворенням тонкого струпа коричневого кольору (рис. 3). Починаючи з 3-х діб також відбувалося розм'якшення центральної частини товстого струпа, однак при надав-

чем в групі з використанням тиотриазоліну. К 28-м дібм ожогова рана була повністю епітелізована з утворенням рубця.

Площа раневого дефекта зменшувалася ще інтенсивніше, ніж в групі крыс, лічених тиотриазоліном: к 7-м дібм – на 32,5 %, к 14-м – на 45,0 %, к 21-м – на 79,0 % відносно показателя групи без лікування, к 28-м дібм відзначалося повне заживлення раневого дефекта.

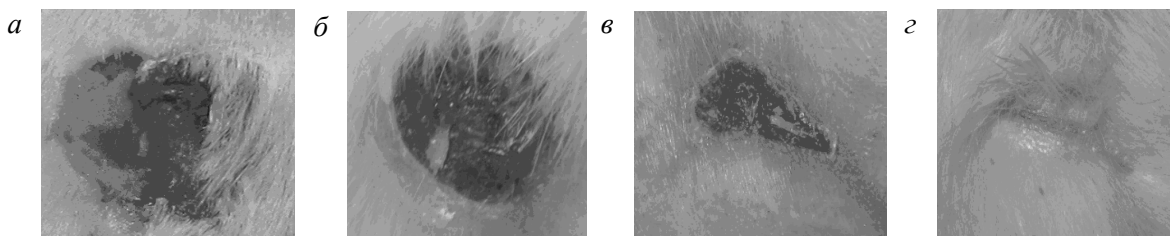


Рис. 3. Динаміка реакцій шкіри після термічного ожогу задньої поверхності бедра крыс при використанні метилурацила на 7-е (а), 14 (б), 21-е (в) і 28-е (г) діб

У животных с использованием доксициклина в дозе 2,5 мг/кг сразу после нанесения ожога отмечалась гиперемия с последующим образованием тонкого струпа коричневого цвета. Зона некроза в области раны была заполнена серозным экссудатом. Начиная с 3-х суток происходило размягчение центральной части толстого струпа с выделением исключительно серозного экссудата. К 7-м суткам раневая поверхность была покрыта плотным струпом, экссудат серозного характера. На протяжении следующих двух недель (до 21-х суток) зона некроза в центре ожоговой раны уменьшалась быстрее, эпителизация раневого дефекта происходила интенсивнее, отек и гиперемия были менее выражены, чем в группе с ожогом без лечения. К 28-м суткам отмечалась полная эпидермизация зоны регенерата с образованием рубца (рис. 4).

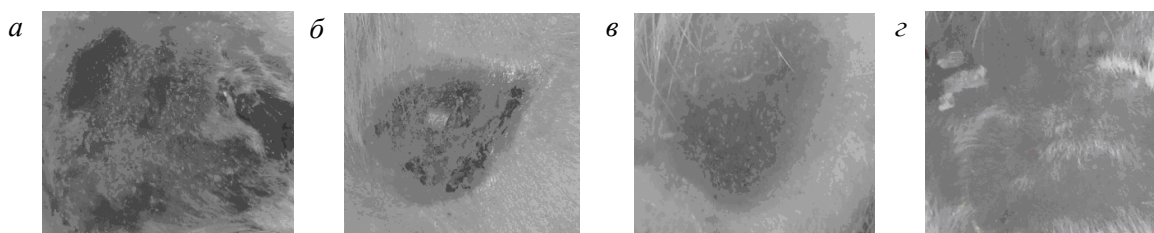


Рис. 4. Динамика реакций кожи после термического ожога задней поверхности бедра крыс при применении доксициклина в дозе 2,5 мг/кг на 7-е (а), 14-е (б), 21-е (в) и 28-е (г) сутки

Площадь раневого дефекта уменьшалась наиболее активно в сравнении с показателями крыс всех других групп: к 7-м суткам – на 34,0 и 21,0 % в сравнении с группой без лечения и тиотриазолином соответственно, к 14-м – на 62,0 и 49,0 %, к 21-м суткам отмечалось полное заживление раневого дефекта.

По уровню терапевтической эффективности доксициклин превосходил препараты сравнения тиотриазолин и метилурацил: на 14-е сутки показатель составил 62,0; 25,0 и 45,0 % соответственно; на 21-е сутки – 100,0; 68,0 и 79,0 % соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Терапевтическая эффективность доксициклина при ожоговых ранах

Препарат	Терапевтическая эффективность, %				Сокращение срока заживления ран, %
	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	
Доксициклин	34	62	100	100	32,3
Тиотриазолин	17	25	68	100	9,7
Метилурацил	33	45	79	100	9,7

На протяжении исследования во всех группах животных значительных изменений в поведенческих реакциях, активности, массе, а также нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (аппетит, дефекация), мочеполовой системы (уринация) в сравнении с интактными животными не наблюдалось.

Выводы

1. Термический ожог у крыс, не получавших лечения, протекает по типу неполной репаративной регенерации с формированием рубцовой ткани.

2. Препараты сравнения тиотриазолин и метилурацил способствуют сокращению площади термического повреждения (площадь ожоговой раны сокращается интенсивнее, чем в контрольной группе, и к 28-м суткам происходит полное заживление).

3. Использование синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ для лечения экспериментальных животных с термическим ожогом кожи способствует более интенсивному заживлению повреждения, чем при лечении референтными препаратами, что подтверждается более ранним сокращением площади ожоговой поверхности (заживление наступает на 21-е сутки). По терапевтической эффективности доксициклин превосходит препараты сравнения тиотриазолин и метилурацил на 32,0 и 21,0 % соответственно.

Список литературы

1. Wound repair and regeneration / G. C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon [et al.] // J. Nature. – 2008. – V. 453. – P. 314–321.
2. Лавров В. А. Молекулярные механизмы воспаления у обожженных : Электронный ресурс / В. А. Лавров // Комбустиология. – 2003. – № 15. – URL: <http://www.burn.ru> (дата обращения: 21.08.06).
3. Immunological and microbiological investigations of patients with burn injuries / Y. D. Stoilova, I. A. Haidushkal, M. A. Murdjeval [et al.] // Folia. Med. – 2007. – № 1–2. – P. 49–58.
4. Протизапальний вплив N-стеароїлетаноламіну на експериментальну опікову травму в щурів / Н. М. Гула, А. А. Чумак, А. Г. Бердишев [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 107–116.
5. Wiechman S. A. ABC of burn. Psychosocial aspects of burns injuries / S. A. Wiechman, D. R. Patterson // BMJ. – 2004. – V. 329, № 7462. – P. 391–393.
6. Александрова А. В. Заживление ожоговой раны при лечении синтетическим ингибитором матричных металлопротеиназ доксициклином / А. В. Александрова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 61–62.
7. Кочетыгов Н. И. О способах воспроизведения термических ожогов в эксперименте / Н. И. Кочетыгов // Труды ВМОЛІА им. С. М. Кирова. – 1964. – 46 с.

А.В. Александрова**ДИНАМІКА МІСЦЕВИХ ПРОЯВІВ ВОГНИЩА ТЕРМІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СИНТЕТИЧНОГО ІНГІБІТОРУ МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ**

Вивчено динаміку місцевих проявів термічного опіку шкіри щурів при використанні синтетичного інгібітору матричних металлопротеїназ доксицикліну. Під впливом доксицикліну загоєння протікає інтенсивніше, ніж при лікуванні препаратами порівняння, що проявляється більш ранніми термінами скорочення площі термічного пошкодження. Показано, що доксициклін з терапевтичної ефективності перевершує референтні препарати «Тіотриазолін» та «Метилурацил» на 32,0 та 21,0 % відповідно.

Ключові слова: опікова рана, синтетичний інгібітор матричних металлопротеїназ, доксициклін.

A.V. Aleksandrova**THE DYNAMICS OF LOCAL MANIFESTATIONS OF THERMAL DAMAGE IN THE APPLICATION OF SYNTHETIC INHIBITORS OF MATRIX METALLOPROTEINASES**

The dynamics of the local manifestations of thermal burn of rats in using a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases Doxycycline have been studied. Under the influence of Doxycycline healing takes place more intensively than in the treatment of comparisons drug that appears earlier dates for reducing the area of thermal damage. It is shown, that Doxycycline exceeds the reference drugs Tiatriazolinum and Metyluracilum on therapeutic efficacy on 32,0 and 21,0 % respectively.

Key words: burn injury, synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, Doxycycline.

Поступила 25.02.15

УДК 612.014.42-615.1

О.В. Бобро

*Південноукраїнський національний педагогічний університет
імені К.Д. Ушинського, м. Одеса*

ВПЛИВ АДАПТОГЕНУ «ТОРФОТ» НА ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОГЕНЕЗУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА ОБМІН КАТЕХОЛАМІНІВ У ЕКСПЕРИМЕНТІ

Показано, що внутрішньоочеревинне введення торфоту по-різному впливає на ліву та праву півкулі мозку щурів. При вивченні показників потужності ритмів ЕКоГ у лівій півкулі виявлено двофазну дію препарату: підвищення та зниження показників, у правій півкулі – переважне зниження показників. Також під впливом торфоту підвищується вміст катехоламінів у крові щурів.

Ключові слова: адаптоген, біостимулятор, електроенцефалограма, електрокортикограма, показник потужності.

Динамічні процеси, в яких мозок виступає як єдиний субстрат вищих інтегративних функцій, пов'язані з механізмом формування і розповсюдження ритмічної активності нейронів [1]. Визначено зв'язок міжпівкульної асиметрії з неоднаковим розподілом катехоламінів у різних структурах мозку [2]. Але відомо, що катехоламіни виконують декілька функцій в організмі та беруть участь у біохімічних процесах, що підтверджується змінами вмісту деяких показників у структурних елементах крові [3].

Відмічено, що пелюди стимулюють вироблення катехоламінів, у результаті чого активується адаптаційно-трофічна функція симпатичної нервової системи. Геоорганічні адаптогени знижують негативну дію стресу і полегшують перебіг патологічних процесів у нервовій системі. У результаті фармакофізіологічних тестів було виявлено профілактичну дію фармакопейних та преформованих геоорганічних чинників [4, 5]. Однак ще недостатньо приділено уваги впливу біостимуляторів геоорганічного походження на процеси у центральній нервовій системі (ЦНС) та обмін управляючих молекул, зокрема катехоламінів.

Метою роботи було вивчення змін показника потужності коливань електрокорти-

кограми (ЕКоГ) щурів та обміну катехоламінів під впливом внутрішньоочеревинного введення адаптогену «Торфот».

Матеріал і методи. Робота виконана на 30 білих безпородних щурах віком 11–12 місяців та масою 160–180 г. Дослідження проводили з урахуванням усіх норм та вимог медичної етики. Додатковий ризик суб'єктів дослідів під час виконання роботи відсутній. Лабораторні та інструментальні методи є загальноприйнятими. Для оцінки залежності ефекту дії препарату «Торфот» вводили внутрішньоочеревинно в дозі 0,5 мл / 100 г маси тіла. Підготовку тварин до експерименту здійснювали відповідно до відпрацьованої методики [1]. Аналіз ЕКоГ проводили згідно з методиками Е.А. Жирмунської [7]. Вміст сумарних катехоламінів у еритроцитах визначали цитохімічним методом за прописом М.Ю. Коломoeць [8].

Результати та їх обговорення. Вплив внутрішньоочеревинного введення препарату «Торфот» на показник потужності ритмів ЕКоГ лівій півкулі головного мозку щурів. Функціональний стан мозку відображається за допомогою біоелектричних коливань, які змінюються під впливом зовнішніх та внутрішніх подразників. Характеристика коливань показника потужності ритмів ЕКоГ у лівій

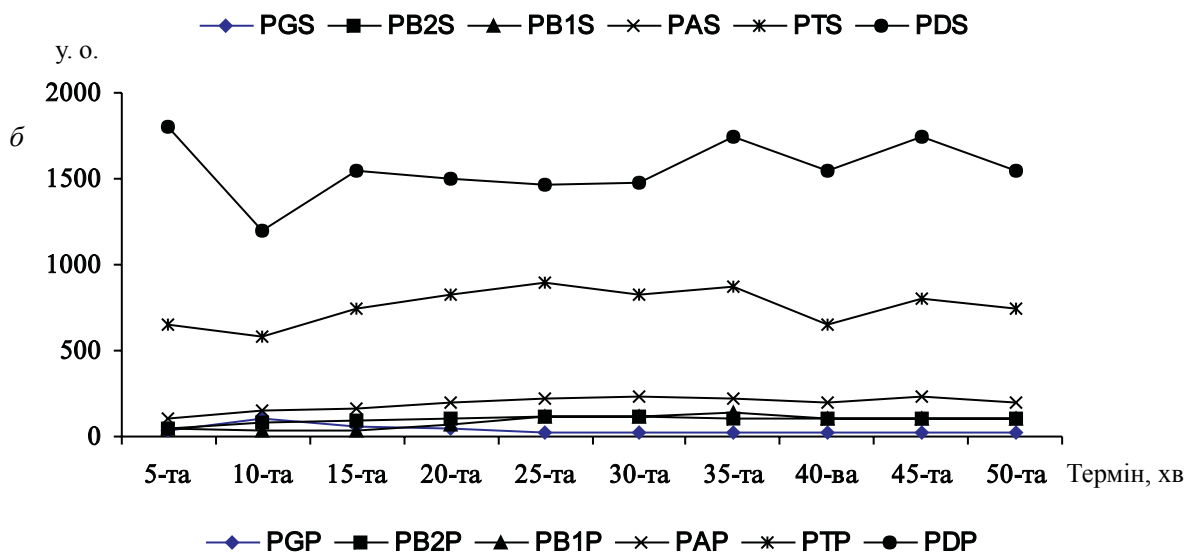
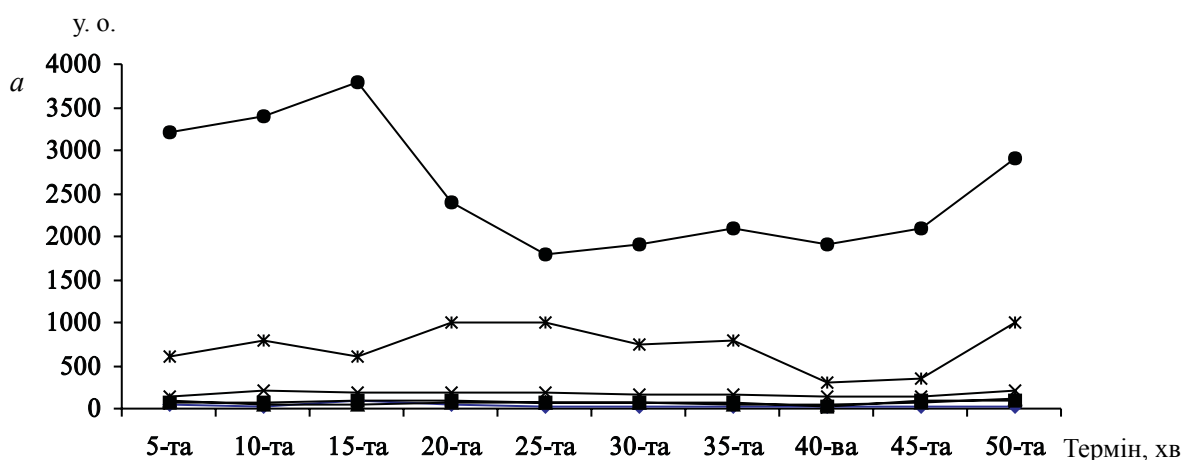
© О.В. Бобро, 2015

півкулі головного мозку шурів після введення торфоту протягом 50 хв безперервного запису відображена на рисунку, *a*. Статистичну вірогідність змін розраховували по відношенню до середнього показника, що отримано за 20-хвилинний період до введення торфоту.

На 5-й хвилині після введення препарату спостерігалось підвищення PG у $(1,97 \pm 0,76)$ разу та зменшення показників PB1 у $(1,77 \pm 0,56)$ разу; PA у $(2,29 \pm 0,91)$ разу та PT у $(1,50 \pm 0,78)$ разу. На 10-й хвилині достовірно підвищилися PG у $(2,22 \pm 0,89)$ разу та PB2 у $(1,34 \pm 0,67)$ разу. На 15-й хвилині також зазначено статистично достовірні зміни: підвищення PG у $(3,71 \pm 1,38)$ разу та PB2 у $(1,26 \pm 0,70)$ разу. На 20-й хвилині підвищився PB2 у

$(1,39 \pm 0,64)$ разу. На 25-й хвилині достовірно знизився показник PD в $(1,57 \pm 0,52)$ разу. На 30-й хвилині спостереження показник PD зменшився у $(1,53 \pm 0,49)$ разу. На 35-й хвилині статистично достовірних змін не спостерігалось. На 40-й хвилині зменшилися показники PT у $(1,79 \pm 0,69)$ разу та PD у $(1,53 \pm 0,43)$ разу. На 45-й хвилині збільшився показник PB2 у $(1,67 \pm 0,74)$ разу та зменшився PT у $(1,63 \pm 0,65)$ разу. На 50-й хвилині підвищився PB1 у $(1,33 \pm 0,59)$ разу.

Після внутрішньоочеревинного введення торфоту спостерігались достовірні коливання показника потужності ритмів ЕКоГ лівої півкулі головного мозку шурів у всіх діапазонах. Зміни показника потужності ЕКоГ відмічено



Динаміка зсуву показників потужності ритмів ЕКоГ лівої (*a*) та правої (*б*) півкуль головного мозку шурів після внутрішньоочеревинного введення препарату «Торфот»: S – ліва півкуля; P – права півкуля; у. о. – потужність сигналу: PG – гамма-ритму; PB2 – бета-2-ритму; PB1 – бета-1-ритму; PA – альфа-ритму; PT – тета-ритму; PD – дельта-ритму

вже на 5-й хвилині після введення препарату – зниження потужності у бета-1, альфа- та тета-діапазонах. При цьому динаміка коливань має дві фази. Так, у першій фазі, з 5-ї по 20-ту хвилину, відбувається статистично достовірне довготривале підвищення, переважно у гамма- та бета-2-діапазонах. У другій фазі дії препарату, яка починається з 25-ї хвилини, відмічено достовірне зниження показника потужності ритмів ЕКоГ, переважно у тета- та дельта-діапазонах.

Вплив внутрішньоочеревинного введення препарату «Торфот» на показник потужності ритмів ЕКоГ правої півкулі головного мозку щурів. Характеристика коливань показника потужності ритмів ЕКоГ у правій півкулі головного мозку щурів після введення торфоту протягом 50 хв безперервного запису відображена на рисунку, б.

Статистичну вірогідність змін розраховували по відношенню до середнього показника, що отримано за 20 хв до введення торфоту.

На 5-й хвилині спостереження відбувалось статистично достовірне зменшення показників РВ2 у $(1,97 \pm 0,70)$ разу; РВ1 у $(3,76 \pm 1,44)$ разу; РА у $(3,28 \pm 1,31)$ разу; РТ у $(3,09 \pm 1,22)$ разу та РД у $(2,04 \pm 0,89)$ разу. На 10-й хвилині відмічено підвищення РГ у $(5,14 \pm 2,48)$ разу, а також зниження показників РВ1 у $(2,14 \pm 0,92)$ разу; РА у $(2,14 \pm 0,81)$ разу; РТ у $(2,01 \pm 0,43)$ разу та РД у $(1,77 \pm 0,68)$ разу. На 15-й хвилині підвищився РГ у $(2,79 \pm 1,09)$ разу та зменшилися показники РВ1 у $(1,69 \pm 0,67)$ разу; РА у $(1,94 \pm 0,76)$ разу; РТ у $(1,59 \pm 0,61)$ разу. На 20-й хвилині спостерігалось зменшення РА у $(1,37 \pm 0,48)$ разу. На 25-й хвилині не було достовірних змін показників ЕКоГ. На 30-й хвилині зменшилися показники РТ у $(1,42 \pm 0,57)$ разу; РД у $(1,42 \pm 0,49)$ разу. На 35-й хвилині спостереження відбувалось зменшення РВ2 у $(1,29 \pm 0,57)$ разу; РА у $(1,36 \pm 0,63)$ разу. На 40-й хвилині відбувалось зменшення всіх показників (окрім гамма-ритму): РВ2 – у $(1,29 \pm 0,57)$ разу; РВ1 – у $(1,59 \pm 0,64)$ разу; РА – у $(1,55 \pm 0,76)$ разу; РТ – у $(1,83 \pm 0,78)$ разу та РД – в $(1,73 \pm 0,74)$ разу. На 45-й хвилині статистично достовірних змін не спостерігалось. На 50-й хвилині відбувалось достовірне зменшення РВ2 у $(1,41 \pm 0,56)$ разу; РА у $(1,47 \pm 0,49)$ разу; РТ у $(1,45 \pm 0,54)$ разу.

Після внутрішньоочеревинного введення препарату «Торфот» спостерігались достовірні коливання показника потужності ритмів ЕКоГ правої півкулі головного мозку щурів у всіх діапазонах. Достовірне підвищення показника, що досліджується, відмічено тільки у гамма-діапазоні на 10–15-й хвилині спостереження. Доказано, що високий рівень розумового навантаження корелює з підвищенням гамма-активності. При цьому підвищення потужності гамма-ритму може також корелювати із вмістом катехоламінів [9]. Вже з 5-ї до 20-ї хвилини, а також з 30-ї до 40-ї хвилини дослідження спостерігається довготривале зниження показника потужності в усіх діапазонах, крім гамма. Так, одночасно зниження показника потужності у бета-2-, бета-1, альфа-, тета-, дельта-діапазонах відмічено на 5-й та на 40-й хвилинах досліду.

Таким чином, зміни функціональної активності у корі головного мозку щурів під впливом торфоту спостерігаються вже на 5-й хвилині після його введення. Вплив препарату на ліву та праву півкулі не однаковий: у лівій півкулі виявлено двофазну дію торфоту з переважним підвищенням показників потужності ритмів ЕКоГ у першій фазі та переважним зниженням – у другій фазі. У правій півкулі відбувається переважне зниження показників потужності в усіх діапазонах (окрім гамма-діапазону) у двох періодах: на 5–20-й та 30–40-й хвилинах спостереження. При цьому потужність сигналу у лівій півкулі значно вище, ніж у правій. Відомо, що характеристика сигналу ЕКоГ постійно змінюється, вираженість реакції синхронізації та десинхронізації у кожній півкулі не однакова, що говорить про наявність нормальної міжпівкульної асиметрії. Доказано, що основою структурної асиметрії мозку є домінантна латералізація нейромедіаторів та їхніх рецепторів [10]. Окрім цього в обох півкулях відбувається достовірне зниження показника потужності ЕКоГ у тета- та дельта-діапазонах. Відомо, що при патологіях нервової системи доволі часто визначається зниження рівня активації, яке призводить до прояву високоамплітудних так званих повільних тета- та дельта-ритмів. Таким чином, «Торфот» виступає як протектор нервової системи, що відображається у зниженні потужності сигналу ЕКоГ у деяких діапазонах.

Вплив внутрішньоочеревинного введення препарату «Торфот» на вміст катехоламінів у крові щурів. Біохімічні дослідження показали, що після однократного внутрішньоочеревинного введення торфоту спостерігається статистично достовірне підвищення вмісту катехоламінів у еритроцитах крові дослідних щурів. Так, реферативні показники вмісту катехоламінів дорівнюють 1,37–1,65 у. о. опт. щільності; у контролі – (1,47±0,21) у. о. опт. щільності; при введенні торфоту – (2,59±0,27) у. о. опт. щільності ($p < 0,05$ у порівнянні з контролем).

Можна припустити, що «Торфот» впливає на інтенсивність метаболічних процесів та підвищує рівень катехоламінів завдяки інтенсифікації біосинтезу білка.

У цілому можна стверджувати, що між обміном катехоламінів та електричною актив-

ністю кори головного мозку є тісний зв'язок. Геоорганічний адаптоген «Торфот» впливає на електрогенез кори головного мозку щурів. При цьому спостерігається міжпівкульна асиметрія впливу препарату, що ілюстровано змінами показника потужності ритмів ЕКОГ: наявність двофазної дії адаптогену у лівій півкулі та переважне зниження усіх показників – у правій. Також «Торфот» справляє вплив на перебіг та інтенсивність метаболічних процесів у організмі, внаслідок його дії підвищується рівень катехоламінів у крові дослідних тварин.

Таким чином, подальше різнобічне вивчення природних адаптогенів допоможе виявити, як відбувається їхній вплив на організм та забезпечується протекторна дія центральної нервової системи та інших систем організму.

Список літератури

1. Участие дофаминергических систем мозга в развитии МФТП-индуцированного депрессивного состояния у крыс / Н. Б. Панкова, Н. А. Крупина, И. Н. Орлова [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2007. – Т. 57, № 2. – С. 243–254.
2. Шило А. В. Изменения структуры сна у крыс после искусственного гипометаболического состояния / А. В. Шило, Е. А. Венцовская, Г. А. Бабийчук // Проблемы криобиологии. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 25–33.
3. Особенности обмена метаболитов, участвующих в регуляторных процессах при реабилитации водителей-автомобилистов / О. В. Горша, С. А. Гуляр, Б. А. Насибуллин, А. И. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – № 2 (16). – С. 92–99.
4. Горбунов Ф. Е. Применение пелоидотерапии на этапе ранней реабилитации больных с церебральным ишемическим инсультом / Ф. Е. Горбунов, Д. Ю. Пенионжкевич, Е. П. Котенко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 1. – С. 3–7.
5. Ходова Т. В. Новая методика пелоидотерапии в реабилитации детей, живущих в экологически неблагоприятных регионах / Т. В. Ходова, Л. Н. Шведунова, Л. М. Бабина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2009. – № 4. – С. 48.
6. Бобро Е. В. Изучение влияния Торфота на электрокортикограмму крыс в условиях однократного системного введения / Е. В. Бобро, Е. П. Сотникова // Медицинская реабилитология, курортология, физиотерапия. – 2003. – № 4 (36). – С. 26–29.
7. Жирмунская Е. А. Функциональное значение некоторых феноменов ЭЭГ человека / Е. А. Жирмунская, А. И. Рыбников, С. М. Ложникова // Физиология человека. – 1982. – Т. 8, № 5. – С. 746–756.
8. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / [Коломоєць М. Ю., Шаплавський М. В., Мардар Г. І., Чурсіна Т. Я.]. – Чернівці : Буковинська держ. мед. академія, 1997. – 236 с.
9. Системные изменения биохимических и электроэнцефалографических параметров под влиянием нагрузки / О. В. Ведерко, Н. Н. Данилова, М. В. Онуфриев [и др.] // Нейрохимия. – 2007. – Т. 24, № 2. – С. 172–179.
10. Євтушенко О. О. Асиметричний міжпівкульний вплив протіепілептичних препаратів на рівень моноамінів у головному мозку щурів / О. О. Євтушенко // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 563–568.

Е.В. Бобро

ВЛИЯНИЕ АДАПТОГЕНА «ТОРФОТ» НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА ГОЛОВНОГО МОЗГА И ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Показано, что внутрибрюшинное введение торфота по-разному влияет на левое и правое полушария мозга крыс. При изучении показателя мощности ритмов ЭКоГ в левом полушарии выявлено двухфазное действие препарата: повышение и снижение показателей, в правом полушарии – в основном снижение показателей. Также под влиянием торфота повышается содержание катехоламинов в крови крыс.

Ключевые слова: *адаптоген, биостимулятор, электроэнцефалограмма, электрокортикограмма, показатель мощности.*

Е. V. Bobro

INFLUENCE OF THE ADAPTOGEN TORFOT ON ELECTROGENESIS INDICATORS OF BRAIN AND EXCHANGE OF CATECHOLAMINES IN EXPERIMENT

It is shown, that intraperitoneal injection of «Torfot» differently influences to the left and right hemispheres of a brain of rats. During studieng of indicators of power of rhythms of ECoG has shown, that in the left hemisphere there was a two-phase action of drug: increase and decrease in indicators, in the right hemisphere was generally decrease in indicators. Also the amount of catecholamines in blood of rats increases under the influence of action of «Torfot».

Key words: *adaptoген, biostimulator, electroencephalogram, electrocorticogram, indicator of power.*

Поступила 20.02.15

УДК 618.19-006.6-036:577.171.6

В.В. Гаргін

Харківський національний медичний університет

ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНА ДІАГНОСТИКА ПЕРЕДРАКОВИХ ПРОЦЕСІВ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Робота присвячена особливостям диференційної діагностики доброякісних та злоякісних процесів молочної залози в умовах класифікації ВООЗ 2012 року. Підтверджено, що різні клініко-морфологічні форми доброякісних захворювань молочних залоз мають різний зв'язок з ризиком розвитку раку молочної залози на їх тлі або після них. Виділені форми патологічних процесів не можна розглядати як облігатний передрак. Зазначено, що в більшості випадків рак молочної залози виникає через вельми віддалені терміни (роки і навіть десятки років) після діагностики доброякісних процесів молочної залози. Категорія хворих з наявністю раку на місці не є однорідною та потребує подальшого вивчення з метою виявлення етіопатогенетичних відмінностей. Визначено, що прогноз клінічного перебігу, який ґрунтується тільки на морфологічних даних, у кожному окремому випадку потребує й додаткових клінічних даних. У зв'язку з цим необхідна розробка інтегральних клініко-морфологічних критеріїв доброякісних захворювань молочних залоз як для класифікації цих захворювань, так і для вивчення їх зв'язку з раком молочної залози.

Ключові слова: молочна залоза, рак, патологічна анатомія, діагностика.

У серії монографій ВООЗ, присвячених класифікації пухлин, що опубліковані Міжнародним агентством з вивчення раку (IARC), охоплено всі органи і системи і традиційно визначаються стандарти класифікації пухлин і номенклатура для патологоанатомів по всьому світу. Класифікація [1] пухлинних процесів молочної залози 2012 року є 4-м виданням і забезпечує своєчасне оновлення для багатьох нових аспектів класифікації раку молочної залози (РМЗ), які відбулися з моменту публікації 3-го видання у 2003 році [2].

Однією зі складових діагностики РМЗ є дослідження передпухлинних або фонових захворювань [3] відносно РМЗ, зокрема уточнення його зв'язків з доброякісними захворюваннями молочних залоз є одним з найважливіших і не вирішених питань у проблемі РМЗ, підходи до яких змінюються у різних виданнях ВООЗівської класифікації. Дослідження в цьому напрямку мають не тільки теоретичне, а і практичне значення, оскільки встановлення передпухлинних станів і змін та визначення їх особливостей відкривають

широкі можливості для профілактики ракових захворювань шляхом виявлення передракових змін і їх своєчасного лікування із застосуванням як хірургічних, так і терапевтичних методів [4, 5]. Незважаючи на велику кількість відповідних досліджень, досі залишається невирішеним питання, що слід вважати передраком молочної залози і який етіопатогенетичний зв'язок РМЗ з різними видами доброякісних захворювань молочних залоз [6, 7].

Метою даного дослідження було оптимізувати диференційну діагностику доброякісних та злоякісних процесів молочної залози доступними для патологоанатомічних відділень методами в умовах класифікації ВООЗ 2012 року для підвищення її якості.

Матеріалом послужили діагностичні та інтра- і постопераційні біопсії молочної залози архівів ХОКЛ та ХООД. Загалом проаналізовано 636 випадків.

Результати та їх обговорення. За вивченими біоптатами можна виділити групу захворювань, що становлять найбільші діагностичні труднощі при виконанні тер-

© В.В. Гаргін, 2015

мінових і рутинних досліджень пухлинних та пухлиноподібних уражень молочної залози. До цієї групи ми віднесли проліферативні захворювання молочної залози: множинний папіломатоз, різні варіанти аденозу (склерозуючий, тубулярний, нодулярний), злоякісну філоїдну пухлину, запальні доброякісні процеси, ліпогранульоми; деякі варіанти сарком, внутрішньопротокову карциному, інфільтруючу лобулярну (часточкову) карциному, злоякісні новоутворення молочної залози після проведення неоад'ювантної терапії.

Найбільш часто серед виявленої неракової патології діагностують фіброаденоматоз, який являє собою надлишкове некоординоване зростання епітелію, міоепітелію та сполучної тканини. У зв'язку з цим логічно віднести його до передпухлинних змін молочної залози. Встановлено, що в молочних залозах, видалених у зв'язку з наявністю в них ракових пухлин, фіброзно-кістозна мастопатія виявляється в більшій частині випадків. Слід зазначити, що часте поєднання фіброзно-кістозної мастопатії і РМЗ і виявлення фіброаденоматозу навколо ракової пухлини ще не є доказом гістогенетичного переходу мастопатії в рак.

Складності діагностики найчастіше були пов'язані з малими розмірами пухлин молочної залози (менше 1 см за діаметром), низьким ступенем злоякісності, великим вмістом жирової тканини у зразку, вираженим фіброзним компонентом пухлини та високим рівнем диференціювання новоутворення. Проте найбільше питань викликає діагностика станів, які слід розглядати як рак на місці.

За останні роки був досягнутий значний прогрес у нашому розумінні патології та молекулярної біології РМЗ. Незважаючи на це, ВООЗ ще не прийшла до молекулярного визначення класифікації пухлин молочної залози. Можна сказати, що автори зосереджені на відновленні традиційної класифікації пухлини, включенні молекулярних і генетичних даних у морфологічні. Нова класифікація пухлин ВООЗ охоплює не тільки інвазивний рак молочної залози, а і попередні ураження, ураження з низьким злоякісним потенціалом, доброякісні епітеліальні проліферації, фіброепітеліальні, міоепітеліальні та мезенхімальні пухлини [1].

Серед передракових процесів молочної залози нова класифікація ВООЗ виділяє і

протоковий рак на місці, і лобулярну (часточкову) неоплазію, але підкреслює їх різну клінічну поведінку: відмінності в терапевтичних рекомендаціях, які повинні базуватися на біології захворювання. Таким чином, обидва ураження мають бути чітко відокремлені патологічно [1].

Лобулярна (часточкова) неоплазія підрозділяється на групи: класичну і плеоморфну лобулярні карциноми на місці. Відповідно до 3-го видання Міжнародної класифікації хвороб для онкології (МКБ-О-3) [8], для обох уражень присвоюється код поведінки / 2 (на місці), що відрізняється від атипової лобулярної гіперплазії, яка також згрупована серед лобулярних неоплазій, але не отримує коду поведінки. Різниця між атиповою лобулярною гіперплазією та класичною лобулярною карциномою на місці ґрунтується на ступені участі окремих часточок [9]; класична лобулярна карцинома на місці діагностується, коли спостерігається розтягнення більше половини ацинусів лобулярного блоку за формою та є наявність розрізнених популяцій невеликих атипових епітеліальних клітин. Варіантами класичних лобулярних карцином на місці є форми з вираженими розтягненнями і вугреподібними некрозами, а також плеоморфні і апокринні плеоморфні лобулярні карциноми на місці. Клінічна значущість цих варіантів і відповідне їх ведення є невизначеними, проте підкреслюється, що лобулярна карцинома на місці має значно вищий ризик подальшого інвазивного раку, ніж атипова лобулярна гіперплазія.

Конкретні гістологічні особливості, у тому числі і ступінь плеоморфізму, основа захворювання, участь протоків та наявність вугреподібних некрозів, розглядаються для визначення потенційно більш агресивних форм лобулярної карциноми на місці, які заслуговують на увагу щодо повного видалення. Проте наявні дані, що підтримка наведених даних має бути «обмежена» [1].

Таким чином, ніяких рекомендацій не робиться для повного відокремлення або класичної, або плеоморфної лобулярної карциноми, проте лікування повинно бути індивідуальним.

Протоковий рак на місці характеризується як такий, що має притаманну, але не облігатну тенденцію до прогресування в інвазивний рак

молочної залози. Запропонована градація протокового раку на місці базується на його ядерних властивостях і на відміну від попередньої класифікації ВООЗ діагноз малодиференційований протоковий рак на місці не виключається наявністю фокальних або вугреподібних некрозів. Вугреподібні некрози характерні для високодиференційованих протокових раків на місці, але не є обов'язковими. Традиційна класифікація, яка ґрунтується на гістологічних особливостях будови патологічного ураження, також може бути застосована з описом наявності і типу некрозу, клітинної поляризації, розміру (ступеня) ураження, наявності мікрокальцифікатів (у протоковому раку на місці, у доброякісній тканині або й обох локалізацій), стану хірургічного краю [10].

В результаті нашої роботи встановлено, що при деяких патологічних процесах молочної залози, а саме: при залозисто-кістозній мастопатії, фіброзно-кістозних змінах, цистаденопапіломах, склерозуючому аденозі і радіальному рубці – часто виявляються ділянки епітеліальної проліферації і гіперплазії звичайного типу без атипових змін. Такі ділянки іноді займають велику площу ураження із заповненням просвітів протоків і кістозно-розширених порожнин. Клітини епітелію при цьому нерівномірно розподілені, іноді з вираженими варіаціями розмірів і форм ядер. Форма ядер, розташованих поруч один до одного, змінюється від круглої до овальної. Виявляють ядра з нерівномірним розподілом хроматину і вираженим ядерцем, розташованим у центрі ядра. У таких змінених ділянках визначається наявність осередків «завихрень» клітин. У результаті гіперплазії клітин формуються папілярні вирости у просвіт протоків з «мостоподібними» з'єднаннями між ними і, як результат, з утворенням вторинних просвітів. Описані патоморфологічні зміни представляють певні труднощі з точки

зору диференціації між доброякісними і злоякісними процесами, особливо при інтраопераційному гістологічному дослідженні.

Слід зазначити, що під час проведення роботи встановлено досить високий рівень розбіжностей між діагностичним, інтраопераційним (у тому числі й цитологічним) дослідженням та результатами гістологічних досліджень видаленого матеріалу, особливо при протокових епітеліальних гіперпластичних процесах.

Висновки

1. Різні клініко-морфологічні форми доброякісних захворювань молочної залози мають різний зв'язок з ризиком розвитку раку молочної залози на їх тлі або після них. У той же час виділені форми патологічних процесів не можна розглядати як облігатний передрак. Важливо також зазначити, що в більшості випадків рак молочної залози виникає через вельми віддалені терміни (роки і навіть десятки років) після діагностики доброякісних процесів молочної залози.

2. Категорія хворих з наявністю раку на місці не є однорідною та потребує подальшого вивчення з метою виявлення етіопатогенетичних відмінностей.

3. Слід визнати, що прогноз клінічного перебігу, який базується тільки на морфологічних даних, у кожному окремому випадку потребує й додаткових клінічних даних. У зв'язку з цим необхідна розробка інтегральних клініко-морфологічних критеріїв доброякісних захворювань молочної залози як для класифікації цих захворювань, так і для вивчення їх зв'язку з раком молочної залози. Слід також враховувати, що розвиток раку молочної залози визначається не тільки місцевими, локальними передпухлинними змінами в клітинах і тканинах молочної залози, а і загальним станом організму, наявністю в ньому певних гормонально-метаболічних і імунологічних відхилень.

Список літератури

1. WHO Classification of Tumours of the Breast / [Lakhani S., Ellis I., Schnitt S. et al.]. – [4th ed.]. – Lyon : IARC Press, 2012.
2. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs / [ed. by F. A. Tavassoli, P. Devilee]. – Lyon : IARC Press, 2003.
3. Chapter 3. Inflammatory and reactive tumors // Rosen's Breast Pathology / ed. by P. P. Rosen. – [2nd ed.]. – Philadelphia : Lippincott Williams / Wilkins, 2001. – P. 29–63.

4. The value of intraoperative diagnosis in breast lesions / S. Stolnicu, D. Rădulescu, I. E. Pleșea [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2006. – V. 47 (2). – P. 119–123.
5. The prognostic significance of inflammation and medullary histological type in invasive carcinoma of the breast / E. A. Rakha, M. Aleskandarany, M. E. El-Sayed [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2009. – V. 45. – P. 1780–1787.
6. Breast carcinoma with micropapillary features: Clinicopathologic study and long-term follow-up of 100 cases / L. Chen, Y. Fan, R. G. Lang [et al.] // Int. J. Surg. Pathol. – 2008. – V. 16. – P. 155–163.
7. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers / D. Huo, S. Melkonian, P. J. Rathouz [et al.] // Cancer. – 2011. – V. 117. – P. 907–915.
8. International Classification of Diseases for Oncology: ICD-O / [ed. by A. G. Fritz]. – [3rd ed.]. – Geneva : World Health Organization, 2000.
9. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A longterm follow-up study / D. L. Page, W. D. Dupont, L. W. Rogers [et al.] // Cancer. – 1985. – V. 55. – P. 2698–2708.
10. The Consensus Committee: Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ // Hum. Pathol. – 1997. – V. 28. – P. 1221–1225.

V.V. Gargin

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ ПРОЦЕССОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Работа посвящена особенностям дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов молочной железы в условиях классификации ВОЗ 2012 года. Подтверждено, что разные клинико-морфологические формы доброкачественных заболеваний молочных желез имеют разную связь с риском развития рака молочной железы на их фоне или после них. Выделенные формы патологических процессов нельзя рассматривать как облигатный предрак. Отмечено, что в большинстве случаев рак молочной железы возникает через весьма отдаленные сроки (годы и даже десятки лет) после диагностики доброкачественных процессов молочной железы. Категория больных с наличием рака на месте не является однородной и нуждается в дальнейшем изучении в целях выявления этиопатогенетических отличий. Признано, что прогноз клинического течения, основанный только на морфологических данных, в каждом отдельном случае нуждается в дополнительных клинических данных. В связи с этим необходима разработка интегральных клинико-морфологических критериев доброкачественных заболеваний молочных желез как для классификации этих заболеваний, так и для изучения их связи с раком молочной железы.

Ключевые слова: *молочная железа, рак, патологическая анатомия, диагностика.*

V.V. Gargin

PATHOANATOMICAL DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS PROCESSES OF MAMMARY GLAND

Work is devoted to the features of differential diagnosis of benign and malignant processes of mammary gland in the conditions of classification of WHO (2012). It is confirmed, that different clinical-morphological forms of benign diseases of mammary gland have different connection with the risk of development to mammary gland cancer on their background or after them. Distinguished forms of pathological processes can not be examined as obligate precancer. It is marked, that in most case of mammary gland cancer is transformed in years and even ten of years after diagnosis of benign diseases of mammary gland. A category of patients with the presence of cancer in situ is not homogeneous and needs a further study with the aim of detection of ethiopathogenetic differences. It is determined, that the prognosis of clinical course needs additional clinical data in each case separate and can not be based only on morphological data. Therefore, development of integral clinical morphological criteria of benign diseases of mammary gland is important both for classification of these diseases and for the study of their connection with mammary gland cancer.

Key words: *mammary gland, crawfish, pathological anatomy, diagnosis.*

Поступила 16.03.15

УДК 616.343-018.75:612.429:617.55-002:[616-089.844:615.361].001.5

К.В. Шенітько

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

**МЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКЗОКРИНОЦИТІВ
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНЬОЇ КИШКИ
ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ
НА ТЛІ ГОСТРОГО АСЕПТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ОЧЕРЕВИНИ У ЩУРІВ**

На 140 статевозрілих щурах-самцях проведено експериментальне дослідження порожньої кишки. Застосовували гістологічні методи дослідження. При трансплантації кріоконсервованої плаценти показники зовнішнього і внутрішнього діаметрів та висоти екзокриноцитів крипти реагували шляхом збільшення цих показників, максимально – на 5-ту–7-му добу дослідження. При моделюванні гострого асептичного запалення очеревини зовнішній і внутрішній діаметри крипти збільшилися протягом 3–14-ї доби, з максимальним значенням на 14-ту добу дослідження. Висота екзокриноцитів протягом експерименту суттєво збільшувалась на 14-ту добу. При трансплантації кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини зовнішній і внутрішній діаметри крипти збільшувались протягом 2–10-ї доби, з максимальним значенням на 10-ту добу. Висота екзокриноцитів максимально збільшувалась на 10-ту добу. При введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини термін реалізації запального процесу за рахунок відновлення функції залоз у крипти скоротився на 4–5 діб.

Ключові слова: порожня кишка, слизова оболонка, залоза, екзокриноцити, кріоконсервована плацента, асептичне запалення.

Хронічний ентерит морфологічно проявляється змінами слизової оболонки тонкої кишки, атрофією тканин і склерозом її архітектоники, спайками між ентероцитами «аркади» [1, 2]. При цьому розвиваються порушення – від порушення обміну ліпідів до пригнічення функції екзокринних залоз [3–6], але розмір останніх на протязі всієї тонкої кишки залишається приблизно незмінним [7].

В останній час з'явилися роботи, у яких показано зовсім новий підхід у лікуванні порушень функції екзокринних залоз у шлунково-кишковому тракті, тому що останні виробляють і виділяють додаткові ферменти, які здатні розщеплювати лише короткі ланцюжки речовин, що утворилися в результаті попередніх етапів травлення. Ця терапія полягає у застосуванні трансплантації кріоконсервованої плаценти. Остання є сильним імуномодулятором та тканинним протектором, мі-

стить у собі велику кількість біологічно активних речовин [1, 8–10].

Метою роботи було вивчення метричних показників екзокринних залоз слизової оболонки порожньої кишки після одноразового введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини та у інтактних щурів.

Матеріал і методи. Досліджували стінки порожньої кишки, вилучені від 140 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар. Експеримент був проведений згідно з «Правилами використання лабораторних експериментальних тварин» (2006, додаток 4) і Гельсінською декларацією про гуманне відношення до тварин.

Тварини були розподілені на чотири групи: 1-ша група – 5 інтактних тварин, 2-га – 45 тварин, яким одноразово підшкірно була введена кріоконсервована плацента (медич-

© *К.В. Шенітько*, 2015

ний імунобіологічний препарат «Платекс-плацентарний», сертифікат про державну реєстрацію № 73408-30020000 від 09.07.08); 3-тя – 45 тварин, яким внутрішньоочередово одноразово вводили 5 мг λ -карагінену (Sigma, США) в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду на одну тварину, що викликав гостре асептичне запалення очеревини, та 4-та – 45 тварин, яким на тлі гострого асептичного запалення очеревини, викликаного внутрішньоочередовим введенням λ -карагінену, одноразово підшкірно була введена кріоконсервована плацента (медичний імунобіологічний препарат «Платекс-плацентарний»).

Тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталового наркозу у встановлені терміни (на 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту, 14-ту, 21-шу та 30-ту добу). Фрагменти порожньої кишки занурювали в парафін та епоксидну смолу за загальноприйнятими методиками та виготовляли з них гістологічні зрізи, які забарвлювали: гематоксилін-еозином за ван Гізон, за Хартом (парафінові зрізи), поліхромним барвником, метиленовим синім.

Вимірювали зовнішній і внутрішній діаметри та висоту ендокриноцитів крипти слизової оболонки. Використовували мікроскоп Біогех 3 (серійний номер 5604) з цифровою мікрофотонасадкою фірми ДСМ-900. Математичну обробку матеріалу проводили з використанням стандартних методів варіаційної статистики: розрахунок середніх значень (M), похибки середніх значень (m), критерію Ст'юдента (t). Достовірними вважалися розбіжності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Зовнішній діаметр крипти слизової оболонки порожньої кишки при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти у щурів 2-ї групи протягом експерименту змінювався не однаково. Порівняльний аналіз показників щурів 2-ї групи між термінами дослідження показав (рис. 1), що на 2-гу добу зовнішній діаметр крипти вірогідно збільшувався відносно показника 1-ї доби дослідження ($p < 0,05$). Протягом 3–5-ї доби експерименту цей показник збільшувався, але суттєвої різниці між діаметрами у ці терміни нами не виявлено. На 7-му добу показник декілька зменшився, але при порівнянні його з показником на 5-ту добу суттєвої різниці не виявлено ($p > 0,05$). На

10-ту добу середнє значення зовнішнього діаметра крипти вірогідно зменшилось від показника на 7-му добу ($p < 0,05$). Протягом 10–30-ї доби цей показник ще зменшився, але достовірність різниці була несуттєвою.

Порівнявши зовнішній діаметр крипти щурів 2-ї групи з аналогічним показником інтактної групи, ми встановили збільшення показника, але різниця була вірогідною лише протягом 2–7-ї доби дослідження.

При вивченні зовнішнього діаметра крипти у тварин, яким викликали асептичне запалення очеревини (3-тя група), виявлено такі зміни між показниками у різні терміни дослідження. На 2-гу добу нами встановлено суттєве збільшення цього показника в порівнянні з таким на 1-шу добу ($p < 0,05$). Подальший аналіз показав збільшення показника на 3-тю добу, достовірність різниці становила $p < 0,05$. Протягом 3–14-ї доби показник продовжував збільшуватись, але достовірність різниці між діаметрами у ці 5 термінів була несуттєвою ($p > 0,05$). На 21-шу добу нами встановлено зменшення цього параметра, різниця між показниками на 14-ту та 21-шу добу була суттєвою. На 30-ту добу показник продовжував знижуватись, але при порівнянні з таким на 21-шу добу нами не було встановлено суттєвої різниці між ними.

При порівнянні зовнішнього діаметра крипти у щурів 3-ї групи та інтактних тварин встановлено його збільшення. Якщо на 1-шу добу це збільшення було несуттєвим, то на 2-гу добу нами встановлено вірогідне його збільшення. Протягом 3–21-ї доби зовнішній діаметр крипти став суттєво більшим у тварин 3-ї групи, ніж у щурів інтактної групи, з найбільшим значенням його на 14-ту добу. На 30-ту добу показник все ще був суттєво високим при порівнянні з таким у інтактних тварин.

Статистичний аналіз зовнішнього діаметра крипти в групі тварин, яким була проведена трансплантація кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини (4-та група), показав, що протягом експерименту даний показник змінювався (рис. 1). Так, на 2-гу добу нами виявлено вірогідне збільшення цього показника в порівнянні з таким на 1-шу добу ($p < 0,05$). Протягом 2–7-ї доби відмічалось збільшення зовнішнього діаметра крипти, але достовірність

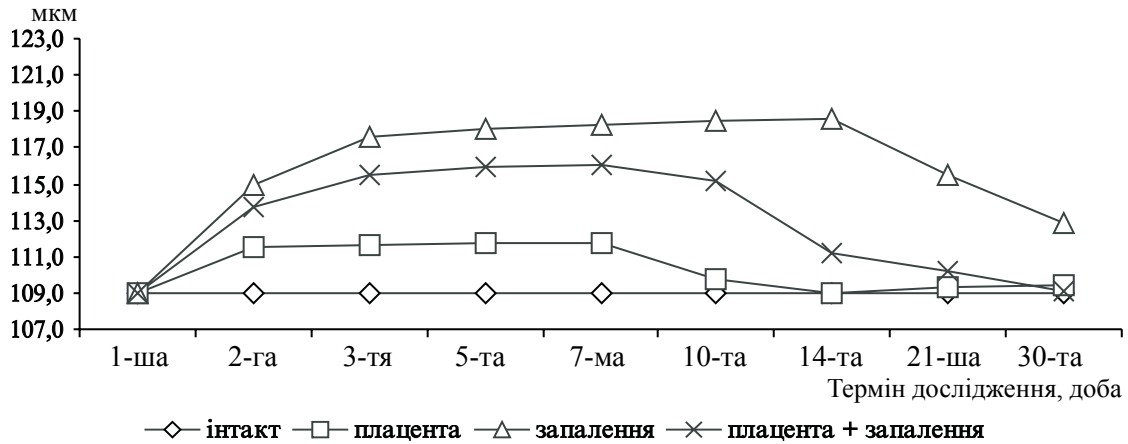


Рис. 1. Порівняльна характеристика зовнішнього діаметра крипти слизової оболонки порожньої кишки у щурів досліджених груп

різниці між цими значеннями була несуттєвою. На 10-ту добу відбувалось несуттєве зменшення цього показника в порівнянні з даними на 7-му добу. На 14-ту добу встановлено вірогідне зменшення зовнішнього діаметра крипти. Значення цього показника на 21-шу–30-ту добу знаходилось у межах показника на 14-ту добу. Проаналізувавши показники зовнішнього діаметра крипти у щурів 4-ї групи та інтактних тварин, ми встановили, що на 2-гу–10-ту добу він вірогідно збільшився з максимальним значенням на 7-му добу в щурів 4-ї групи. На 14–30-ту добу зовнішній діаметр крипти суттєво не відрізнявся від показників інтактної групи.

Таким чином, зовнішній діаметр крипти слизової оболонки порожньої кишки при трансплантації кріоконсервованої плаценти поступово збільшувався, досяг максималь-

ного значення на 7-му добу дослідження та відновився – на 10-ту. При моделюванні гострого асептичного запалення очеревини відмічається різке збільшення діаметрів на 2-гу–30-ту добу. Введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини привело до збільшення на 7-му–10-ту добу діаметра крипти з повним відновленням на 14-ту добу.

Внутрішній діаметр протоки крипти в слизовій оболонці порожньої кишки зазнав аналогічних змін з показником зовнішнього діаметра як при аналізі його в досліджених групах, так і при порівнянні з показником інтактних тварин. Статистичний аналіз середнього діаметра протоки крипти подано на рис. 2.

Таким чином, при трансплантації кріоконсервованої плаценти внутрішні діаметри протоків у криптах суттєво реагували збіль-

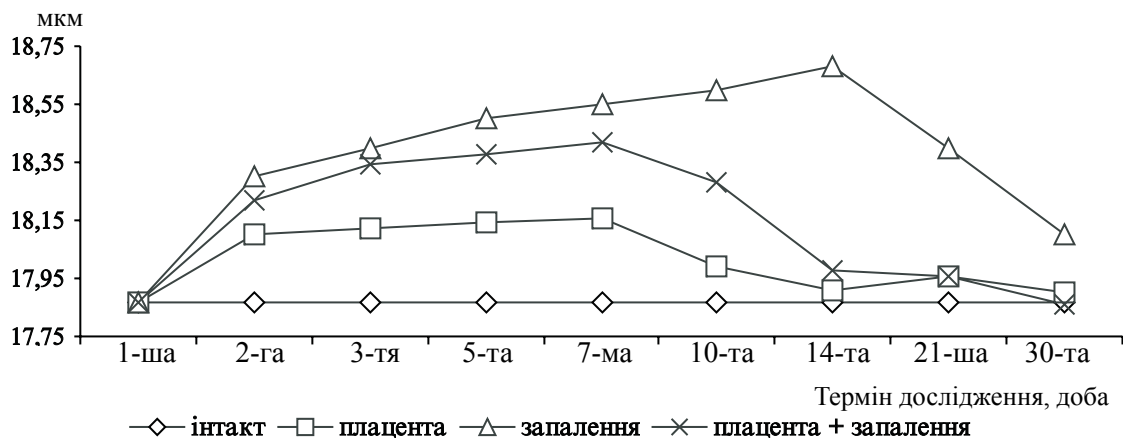


Рис. 2. Порівняльна характеристика внутрішнього діаметра протоки крипти в слизовій оболонці порожньої кишки у щурів досліджених груп

шенням на 5-ту добу дослідження і максимальним – на 7-му. При моделюванні гострого асептичного запалення очеревини внутрішній діаметр протоків залоз у крипті збільшувався на 2-гу–14-ту добу з максимальним значенням на останню. При трансплантації кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини внутрішній діаметр протоків залоз у крипті вірогідно збільшувався (2-га доба) і досяг максимального значення на 7-му добу.

Провівши статистичний аналіз висоти екзокриноцитів слизової оболонки порожньої кишки в крипті, ми також виявили зміни, характерні для зовнішнього та внутрішнього діаметрів, за виключенням показника щурів 3-ї групи, у яких 30-ї доби показник так і не сягнув меж інтактної групи. Результати подано на рис. 3.

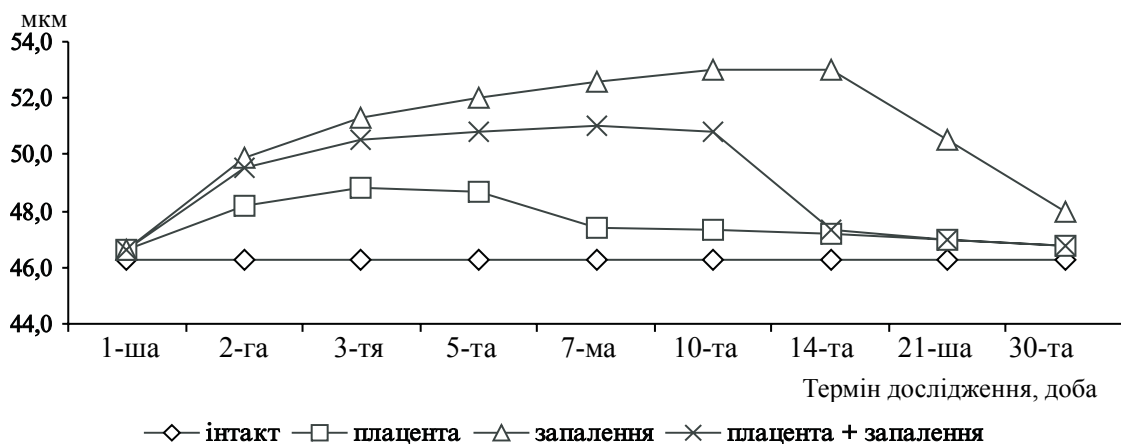


Рис. 3. Порівняльна характеристика висоти екзокриноцитів у крипті слизової оболонки порожньої кишки у щурів досліджених груп

Таким чином, трансплантація кріоконсервованої плаценти викликає збільшення висоти екзокриноцитів, яка досягла максимального значення на 7-му добу. При моделюванні гострого асептичного запалення очеревини відмічається також збільшення висоти з максимальним значенням на 14-ту добу. Введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини також викликає збільшення висоти екзо-

криноцитів у крипті з максимальним значенням на 7-му добу.

Висновки

1. При трансплантації кріоконсервованої плаценти зовнішній і внутрішній діаметри та висота екзокриноцитів крипти реагували шляхом збільшення цих показників, з максимальними значеннями на 5-ту–7-му добу дослідження.

2. При моделюванні гострого асептичного запалення очеревини зовнішній і внутрішній діаметри крипти збільшились протягом 3–14-ї доби, з максимальним значенням на 14-ту добу дослідження. Висота екзокриноцитів протягом експерименту суттєво збільшувалась на 14-ту добу.

3. При трансплантації кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини зовнішній і внутрішній діаметри крипти збільшувались протягом 2–10-ї доби дослідження, з максимальним значенням на 7-му добу. Висота екзокриноцитів максимально збільшувалась на 7-му добу.

4. При введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини термін реалізації запального процесу за рахунок відновлення функції залоз у крипті скоротився на 4–5 діб.

Список літератури

1. Стецук Є. В. Стан сперматогенного епітелію, гемоциркуляторного русла сім'яників при асептичному запаленні і трансплантації кріоконсервованої плаценти / Є. В. Стецук // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісн. Укр. мед. стомат. академії. – 2005. – Т. 5, вип. 4 (12). – С. 90.

2. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome / A. O. Quartern, V. Meineche-Schmidt, J. Muris [et al.] // The Cochrane Library. – 2006. – V. 3.
3. Волков А. И. Динамика эпидемиологических показателей заболеваемости органов пищеварения у детей / А. И. Волков, Е. П. Усанова // Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее : материалы VII Конгресса педиатров России. – М., 2002. – С. 54–55.
4. Сергеев С. М. Сравнительная оценка состояния липидного обмена у больных с сохраненной и сниженной кислотообразующей функцией желудка / С. М. Сергеев, С. А. Саволь, С. А. Иноземцев // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга : Материалы 4-го Российского форума. – 2008. – СПб., 2008. – С. 115.
5. Златкина А. Р. Хроническая энтеропатия: патогенез и тактика лечения / А. Р. Златкина // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 2 (5). – С. 65–67.
6. Харченко Н. В. Новости с XVIII Объединенной европейской гастроэнтерологической недели / Н. В. Харченко // Здоров'я України. Тематичний номер. – 2010. – № 4. – С. 6–8.
7. Чайковський Ю. Б. Стовбурові клітини : монографія / Ю. Б. Чайковський, О. І. Дельцова, С. Б. Герашенко. – Івано-Франківськ : Місто НВ, 2014. – 500 с.
8. Білаш С. М. Морфофункціональна характеристика структурних компонентів шлунка інтактних щурів та при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого експериментального запалення : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра біол. наук / С. М. Білаш. – Тернопіль, 2013. – 36 с.
9. Вільхова О. В. Морфофункціональна характеристика піднебінних залоз щурів у нормі та при трансплантації кріоконсервованої плаценти : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.09 / О. В. Вільхова. – Івано-Франківськ, 2009. – 20 с.
10. Кріоконсервована плацента, вплив на перебіг експериментального сіаладеніту / [Шепітько В. І., Єрошенко Г. А., Юрченко Т. М., Шепітько І. В.]. – Полтава : Копирсервіс, 2013. – 122 с.

К.В. Шепітько

МЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКЗОКРИНОЦИТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ ОСТРОГО АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ БРЮШИНЫ У КРЫС

На 140 половозрелых крысах-самцах проведено экспериментальное исследование тощей кишки. Были применены гистологические методы исследования. При трансплантации кріоконсервированной плаценты показатели внешнего и внутреннего диаметров и высоты экзокриноцитов крипты реагировали увеличением данных показателей, максимально – на 5–7-е сутки исследования. При моделировании острого асептического воспаления брюшины внешний и внутренний диаметры крипты увеличились на протяжении 3–14-х суток, с максимальным значением на 14-е сутки эксперимента. Высота экзокриноцитов во время эксперимента существенно увеличивалась на 14-й день. При трансплантации кріоконсервированной плаценты на фоне острого асептического воспаления брюшины внешний и внутренний диаметры крипты увеличились на протяжении 2–10-х суток, с максимальным значением на 7-е сутки. Высота экзокриноцитов максимально увеличивалась на 10-е сутки. При введении кріоконсервированной плаценты на фоне острого асептического воспаления брюшины срок реализации воспалительного процесса за счет восстановления функции желез в крипте сократился на 4–5 дней.

Ключевые слова: тощая кишка, слизистая оболочка, железа, экзокриноциты, кріоконсервированная плацента, асептическое воспаление.

К. V. Shepitko

METRIC CHARACTER OF EXOCRINOCYTES OF RAT JEJUNUM MUCOSA IN TRANSPLANTATION OF CRYOPRESERVED PLACENTA ACCOMPANIED BY ACUTE ASEPTIC PERITONEAL INFLAMMATION

The experimental study has been carried out on the jejunum extracted from 140 senior male rats. Histological and histochemical methods of study have been applied. In transplantation of cryopreserved placenta the parameters of inner and outer diameters and the parameter of crypt exocrinocytes' height responded due to increase of these parameters with peak values on day 5–7th of the experiment. In simulation of the acute aseptic peritoneal inflammation the outer and inner diameters of crypt were enlarging during

3rd–14th days with peak values on day 14 of the experiment. During the experiment the height of exocrinocytes significantly increased on day 14. In transplantation of cryopreserved placenta accompanied by acute aseptic peritoneal inflammation the crypt's inner and outer diameters were enlarging during 2nd–10th days with peak values on day 10. The maximum height of exocrinocytes was noted on day 10. In administration of cryopreserved placenta accompanied by acute aseptic peritoneal inflammation the time period of inflammatory process realization due to recovery of gland function in the crypt was reduced by 4–5 days.

Key words: *jejunum, mucosa, gland, exocrinocytes, cryopreserved placenta, aseptic inflammation.*

Поступила 12.03.15

УДК 611.817.18:572.087

*Д.Н. Шиян**Харьковский национальный медицинский университет***МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЯДЕР МОЗЖЕЧКА**

В данной работе были использованы многочисленные методы дифференцировки ядер мозжечка с целью их лучшего контурирования. Разработан метод окраски ядер мозжечка, с помощью которого стало возможным с большей точностью дифференцировать топографо-анатомические особенности строения белого и серого вещества мозжечка и детализировать его структуры. Приводятся алгоритм работы и метод окраски серийных срезов ядер мозжечка. Разработанный метод окраски срезов мозжечка целесообразно применять для установления линейных размеров ядер мозжечка, их объема и толщины серого вещества, вариабельности строения зубцов Штиллинга и ворот зубчатого ядра мозжечка, топографо-анатомических закономерностей расположения ядер мозжечка в системе стереотаксических координат.

Ключевые слова: окраска, мозжечок, дифференцировка ядер.

Точное и полное знание структур центральной нервной системы является одной из основных проблем современной нейроморфологии [1–7].

В настоящее время существует огромное количество различных морфологических методов исследования центральной нервной системы. Среди них многочисленные методы дифференцировки ядер мозжечка с целью их лучшего контурирования: метод окраски срезов мозга по Р.Д. Синельникову [8], дифференцировка серого и белого вещества мозга по Ромодановскому, исследование неокрашенных срезов в проходящем свете, серебрение, окраска гематоксилин-эозином, по Крутсай и др. Однако далеко не все они позволяют точно установить границы ядер мозжечка, их размеры и форму, а также достоверно оценить полученную информацию [9–16]. В нейроморфологии одним из самых распространенных по-прежнему остается макромикроскопический метод исследования центральной и периферической нервной системы В.П. Воробьева и Р.Д. Синельникова [8, 10, 11]. Так, на кафедре анатомии человека Харьковского национального медицинского университета в продолжение работ основоположников Харьковской анатомической школы – В.П. Воробьева и Р.Д. Синельникова –

разработан метод окраски ядер мозжечка, с помощью которого стало возможным с большей точностью дифференцировать топографо-анатомические особенности строения белого и серого вещества мозжечка и детализировать его структуры [9].

Цель исследования – разработка нового метода дифференцировки серого и белого вещества для установления макромикроскопических особенностей ядер мозжечка.

Объект и методы. Исследование проведено на 300 препаратах мозжечка людей (160 – от мужчин, 140 – от женщин), умерших в возрасте от 20 до 99 лет вследствие заболеваний, не связанных с поражением центральной нервной системы. Выполнено 10 200 срезов препаратов ядер мозжечка. В данной работе были использованы макромикроскопический и морфометрический методы, методы статистического анализа.

Алгоритм проведения работы следующий:

- 1) выделение препарата мозжечка и прилежащих к нему участков мозга;
- 2) фиксация мозжечка по методу, разработанному на кафедре анатомии человека ХНМУ;
- 3) определение морфометрических параметров мозжечка;

© Д.Н. Шиян, 2015

4) изготовление серийных срезов мозжечка в горизонтальной, сагиттальной и фронтальной плоскостях;

5) фотографирование окрашенных горизонтальных срезов мозжечка;

6) изучение морфометрических и топографо-анатомических особенностей ядер мозжечка на срезах;

7) протоколирование полученных данных;

8) статистический анализ результатов исследования.

Результаты и их обсуждение. В ходе выполнения данной работы нами разработан оригинальный и технически достаточно простой новый метод окраски серийных срезов ядер мозжечка, при котором не применяют хлорное железо и желтую кровяную соль, но при этом всегда получают хороший результат [8]. В разработанном нами новом методе окраски ядер мозжечка используется гексоцианоферрат (III) калия при взаимодействии с железным и медным купоросом. Технический эффект нового метода окраски нервной системы обусловлен тем, что гексоцианоферрат (III) калия ($K_3[Fe(CN)_6]$), или красная кровяная соль, при взаимодействии с солями двухвалентного железа (которые чаще используются как восстановитель) окисляется, образуя при этом соединение характерного ярко-синего цвета, окрашивая ядра мозжечка в синий цвет с четко дифференцированными границами, белое вещество при этом остается неокрашенным и сохраняет свой естественный цвет. В качестве соли двухвалентного железа используется железный купорос.

Метод окраски серийных срезов ядер мозжечка.

1. Готовят 0,5 % раствор медного купороса $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, подогревают его на водяной бане до 50–55 °С, добавляют в него 40 мл фенола, предварительно расплавленного на водяной бане, и 2–3 капли концентрированной HCl .

2. Готовят 1 % раствор железного купороса $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, растворяют при комнатной температуре.

3. Готовят 1–1,5 % раствор красной кровяной соли $K_3[Fe(CN)_6]$, растворение ведут при комнатной температуре.

Все растворы готовят непосредственно перед использованием, объемы растворов

варьируют в зависимости от площади окрашиваемых срезов так, чтобы при погружении в раствор срезы были покрыты им полностью.

4. Мозжечок для окраски серийных срезов его ядер берут фиксированный в 10 % растворе формалина (для большего уплотнения фиксируют в 15–20 % формалине минимум 5 дней). Мягкую мозговую оболочку снимать не обязательно. Промывают водопроводной водой (в большей степени для более комфортной работы и устранения запаха формалина) и выполняют серию срезов мозжечка (его отдельных частей или целиком) на большом санном микротоме толщиной от 0,5 см методом, разработанным на кафедре анатомии человека ХНМУ.

5. Полученные серии срезов ядер мозжечка выкладывают на специальную нейлоновую сеточку для одноментной окраски всех срезов и погружают в теплый (50–55 °С) раствор № 1 на 2–3 мин. Выполняют в хорошо проветриваемом помещении.

6. Переносят в раствор № 2 на 3–4 мин.

7. Переносят в раствор № 3, в котором держат до получения нужной окраски.

8. После окраски серию срезов ядер мозжечка неоднократно промывают водопроводной водой и при необходимости дифференцируют 5 % раствором аммиака.

9. Проводят фотографирование полученных срезов. Мы использовали метод фотографирования объектов под водой.

10. Изучают морфометрические и топографо-анатомические особенности строения ядер мозжечка.

На срезах ядер мозжечка, окрашенных по предложенному способу, граница серого и белого вещества четко дифференцирована, благодаря чему появляется возможность более точно и достоверно детализировать их морфометрические и топографо-анатомические особенности строения, а также детализировать границы их поражения (рис. 1). Данный метод окраски срезов ядер мозжечка может быть использован с успехом как на свежем, нефиксированном материале, так и на фиксированном длительное время (в качестве фиксированного использовали материал, находившийся до 15 лет в 10 % формалине), рис. 2.

Анатомические препараты, изготовленные по данному новому методу окраски, оди-

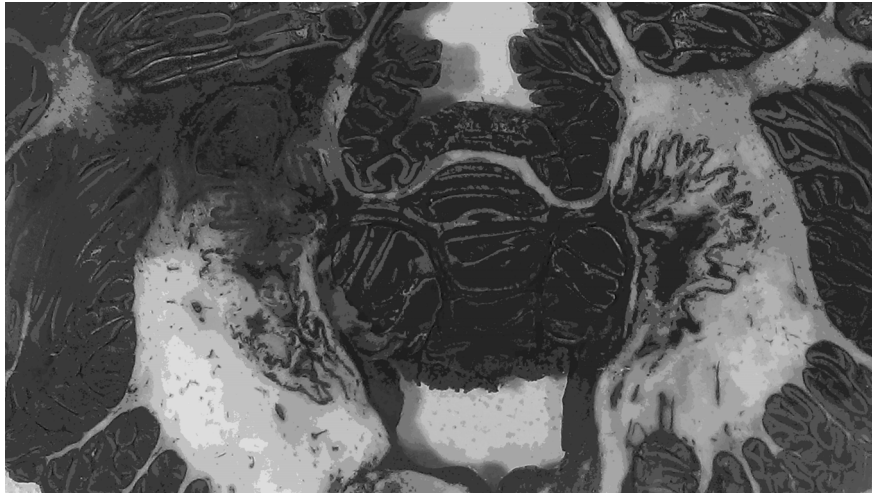


Рис. 1. Кровоизлияние в правую долю мозжечка в области белого вещества с поражением зубчатого ядра мозжечка. Горизонтальный срез. Мужчина, 64 года. Окраска по описанному методу

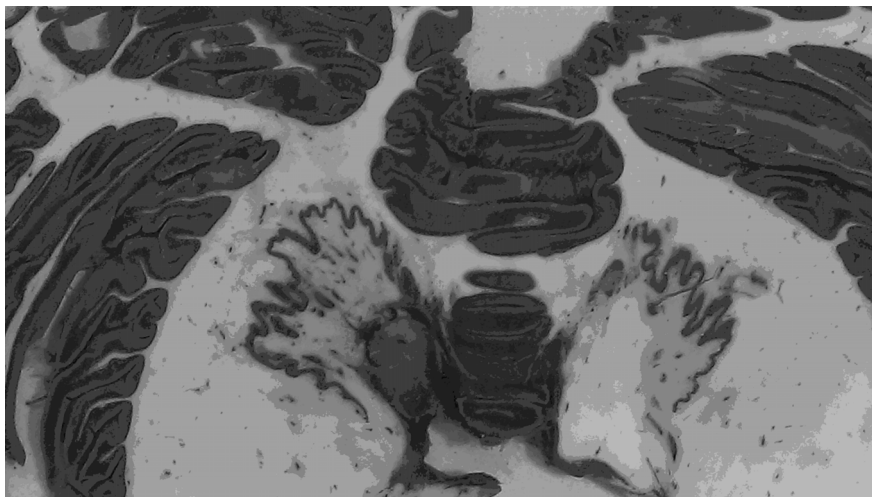


Рис. 2. Зубчатое ядро мозжечка. Горизонтальный срез. Мужчина, 78 лет. Окраска по описанному методу

наково долго и устойчиво сохраняются в 10 % формалине, спирте, глицерине.

Данный метод окраски срезов мозжечка применяется нами для установления линейных размеров ядер мозжечка, их объема и толщины серого вещества, вариабельности строения зубцов Штиллинга и ворот зубчатого ядра мозжечка, топографо-анатомических закономерностей расположения ядер мозжечка в системе стереотаксических координат.

Выводы

Разработанный метод окраски срезов ядер мозжечка является оптимальным при исследовании ядер мозжечка.

Перспективы дальнейших исследований. Результаты, полученные в ходе выполнения данным методом приготовления серийных срезов ядер мозжечка, будут использованы при выполнении ряда научных работ Харьковского национального медицинского университета. Данный метод используется в патологоанатомической службе в целях выявления патологических процессов белого и серого вещества мозжечка, детализации зон поражения мозжечка. По результатам серийных срезов ядер мозжечка, окрашенных по заявленному методу, разработана компьютерная программа, позволяющая выполнять реконструкцию ядер мозжечка и

получение их 3D модели с последующим применением данных результатов при прове-

дении компьютерного томографического исследования головного мозга и мозжечка.

Список литературы

1. *Баландин А. А.* Макрометрическая характеристика мозжечка у людей первого периода зрелого возраста / А. А. Баландин // *Морфология*. – 2012. – Т. 141, № 3. – С. 18.
2. *Блинков С. М.* Мозг человека в цифрах и таблицах / С. М. Блинков, И. И. Глезер. – Л. : Медицина, 1964. – 471 с.
3. *Вербицкая Л. Б.* Цитоархитектоника коры и ядер мозжечка человека в онтогенезе : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Л. Б. Вербицкая. – М., 1966. – 19 с.
4. *Гавашели О. А.* К методике исследования ядра мозжечка человека / О. А. Гавашели // *Вопросы морфологии нервной системы* / [под ред. действ. члена АМН СССР В. Н. Терновского]. – М. : Медгиз, 1960. – С. 224–230.
5. *Гунас І. В.* Комп'ютерно-томографічні розміри мозочка та основних ядер кінцевого мозку в юнацькому віці / І. В. Гунас, О. О. Гавриленко, Ю. Й. Рудий // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 78–83.
6. *Жданович В. Н.* Межполушарная асимметрия мозжечка в различные возрастные периоды (по данным компьютерной томографии) / В. Н. Жданович, В. В. Коваленко, Е. К. Шестерина / *Актуальные проблемы медицины* : сб. науч. ст. Респуб. науч.-практ. конф. и 19-й итог. науч. сессии Гомельского гос. мед. ун-та (Гомель, 23–24 февраля 2010 года). – Гомель, 2010. – Т. 2. – С. 59–61.
7. *Кононова Е. П.* Мозжечок / Е. П. Кононова // *Многотомное руководство по неврологии* : в 4 т. – М., 1959. – Т. 1, кн. 1. – С. 389–143.
8. *Синельников Р. Д.* Способ изготовления препаратов по топографии серого и белого вещества ЦНС / Р. Д. Синельников // *Тр. Укр. психоневрологического института*. – 1943. – Т. 13. – С. 202–204.
9. Пат. 55427 Україна, МПК G01N 1/30. Спосіб забарвлювання препаратів головного мозку / Шиян Д. М., Коробкова Л. К., Лупир В. М. ; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – u201007778 ; заявл. 21.06.10 ; опубл. 10.12.10, Бюл. № 23.
10. *Руководство по препарированию и изготовлению анатомических препаратов* / [Гончаров Н. И., Сперанский Л. С., Краюшкин А. И., Дмитриенко С. В.]. – Н. Новгород : НГМА, 2002. – 192 с.
11. *Соловьев С. В.* Методика исследования серого вещества мозжечка человека / С. В. Соловьев, С. П. Герасин // *Российский медико-биологический вестник им. И. П. Павлова*. – 2000. – № 1/2. – С. 185–186.
12. *Хубутія Б. І.* Морфологические особенности мозжечка человека / Б. И. Хубутія, С. В. Соловьев // *Российский медико-биологический вестник им. И. П. Павлова*. – 2000. – № 1/2. – С. 65–67.
13. *Шиян Д. Н.* Морфометрические особенности зубчатого ядра мозжечка / Д. Н. Шиян // *Галицький лікарський вісник*. – 2013. – Т. 20, № 1, ч. 2. – С. 94–95.
14. *Хейнс Д.* Нейроанатомия: атлас структур, срезов и систем / Д. Хейнс. – М. : Логосфера, 2008. – 344 с.
15. *Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure* / J. Diedrichsen, S. Maderwald, M. Küper [et al.] // *Neuroimage*. – 2011. – V. 1, № 3. – P. 1786–1794.
16. *The dentate nucleus and its projection system in the human cerebellum: the dentate nucleus microsurgical anatomical study* / A. Akakin, M. Peris-Celda, T. Kilic [et al.] // *Neurosurgery*. – 2014. – V. 74, № 4. – P. 401–424.

Д.М. Шиян

МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ ЯДЕР МОЗОЧКА

У даній роботі були використані численні методи диференціювання ядер мозочка з метою їх кращого визначення. Розроблено метод забарвлювання ядер мозочка, за допомогою якого стало

можливим з більшою точністю диференціювати топографо-анатомічні особливості будови білої і сірої речовини мозочка та деталізувати його структури. Наводяться алгоритм роботи і метод забарвлення серійних зрізів ядер мозочка. Розроблений метод забарвлення зрізів мозочка доцільно застосовувати для встановлення лінійних розмірів ядер мозочка, їхнього об'єму і товщини сірої речовини, варіабельності будови зубців Штіллінга та воріт зубчастого ядра мозочка, топографо-анатомічних закономірностей розташування ядер мозочка в системі стереотаксичних координат.

Ключові слова: забарвлення, мозочок, диференціювання ядер.

D.N. Shiyan

THE METHOD OF DETERMINING OF THE CEREBELLAR NUCLEI

In this work we used many methods of differentiation of cerebellar nuclei with an aim their better definition. We have worked a method for staining nuclei of the cerebellum by means of which it became possible to differentiate topographoanatomical structural features of the white and gray matter of the cerebellum more accurately and refine its structures. There are algorithm of work and method of staining of serial sections of the cerebellar nuclei. The worked method of coloring of sections of the cerebellum is expedient to use for establishment of linear dimensions of the nuclei of the cerebellum, their volume and thickness of gray matter, variability of structure of Stilling's teeth and gates of the dentate nucleus of the cerebellum, topographoanatomical regularities of location of cerebellar nuclei in system stereotaxic coordinates.

Key words: coloring, the cerebellum, differentiation of nuclei.

Поступила 28.01.15

ТЕРАПІЯ

УДК [616.24-007.272-036.12+616.12-008.331.1]-018.74-008.6-07:57.083.3

*О.В. Истомина**Харьковский национальный медицинский университет***ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ
В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Рассмотрены причины, приводящие к возникновению хронического обструктивного заболевания легких и его сочетания с гипертонической болезнью: неблагоприятная экологическая обстановка, курение, профессиональные вредности, возраст, пол и др. Показана роль дисфункции эндотелия в развитии хронического обструктивного заболевания легких и его сочетания с гипертонической болезнью. Изучены маркеры ее развития, что позволит расширить возможности ранней диагностики изучаемой патологии у данной категории больных.

Ключевые слова: *эндотелиальная дисфункция, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь.*

В последние годы отмечается рост числа заболеваний бронхолегочной системы, среди которых особое место занимает хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ). В структуре неинфекционных заболеваний оно занимает одно из ведущих мест наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и диабетом. На эти четыре группы болезней приходится примерно 82 % всех случаев смерти от неинфекционных заболеваний. Ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирает 17,5 миллиона человек, от респираторных болезней – 4 миллиона [1]. Согласно данным GOLD пересмотра 2014 г., ХОЗЛ рассматривается как заболевание, которое можно предотвратить и лечить. Оно характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [2].

ХОЗЛ, которое можно рассматривать как заболевание второй половины жизни, часто сочетается с другой соматической патологией, приобретенной к этому возрасту, в частности с гипертонической болезнью (ГБ). Распространенность эссенциальной артериальной гипертензии находится в диапазоне 30–45 % общей популяции, с резким возрастанием по мере старения человека. По определению Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) ГБ устанавливается при стойком повышении значения САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 мм рт. ст. [3]. Коморбидный фон пациентов с ХОЗЛ отягощен отнюдь не меньше соматического статуса так называемых «сосудистых» больных, при этом очевидно, что ХОЗЛ в свою очередь по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известных сегодня заболеваний [4]. Нередко при ХОЗЛ встречаются такие

сопутствующие заболевания, как кардиоваскулярная патология, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, остеопороз, депрессия, диабет, дислипидемия [5], однако их частота различна, по данным различных исследований. Так, в исследовании van Manen с соавторами представлены результаты о том, что 50 % из 1145 пациентов с ХОЗЛ имеют 1 или 2 сопутствующие патологии, 15,8 % имели от 3 до 4 сопутствующих заболеваний, а 6,8 % – 5 сопутствующих заболеваний или больше [6]. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе и ГБ, атеросклероз коронарных артерий, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, инсульт, являются самыми распространенными из сопутствующих заболеваний при ХОЗЛ. В целом у пациентов с ХОЗЛ риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 2–3 раза [7]. Распространенность ГБ у больных ХОЗЛ составляет до 40 % [8].

Одним из общих предрасполагающих факторов возникновения как ХОЗЛ, так и сердечно-сосудистых заболеваний является курение. У курящих пациентов при ХОЗЛ выше частота респираторных симптомов и годовое снижение ОФВ₁. У курящих пациентов с ГБ длительность повышения артериального давления и его величина больше, чем у некурящих. Возраст начала курения, количество пачка/лет и текущий статус курения существенно влияют на прогноз пациентов как с ХОЗЛ, так и с артериальной гипертензией. Это объясняется наличием взаимосвязи между курением и возникновением системной воспалительной реакции, дислипидемии, вызывающих сосудистое воспаление эндотелия, развитие окислительного стресса, активацию симпатической нервной системы и повышение коагуляционного потенциала плазмы крови, что в конечном итоге приводит к развитию и прогрессированию ХОЗЛ в сочетании с ГБ [9–12]. Основной причиной систематизации воспаления у данной категории больных является барьерная несостоятельность очага воспаления, появляющаяся в результате многолетнего триггерного воздействия на бронхи и легкие экзогенных повреждающих агентов и в частности табачного дыма. Системная воспалительная реакция невозможна без вовлечения внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза

и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани, которые приводят к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов [4]. Потенцированный сигаретным дымом оксидативный стресс запускает воспалительный процесс в бронхиальном дереве, что приводит к массивному выбросу провоспалительных медиаторов и инактивации антипротеаз. Активированные нейтрофилы инфильтрируют субэпителиальную область бронхиол с последующей фрагментацией эластина и развитием перибронхиальной воспалительной реакции. Деградация эластина не только лежит в основе формирования эмфиземы легких, но и способствует модификации интимо-медиального сегмента артерий, облегчая возникновение и прогрессирование атеросклероза [13]. С системным воспалением тесно связана эндотелиальная дисфункция. Под понятием эндотелиальной дисфункции подразумевается дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [14]. Нарушение функции эндотелия лежит в основе нарушения механических свойств артерий, что нарушает гемодинамику и может стать причиной кардиоваскулярной патологии, также выступает в качестве первых проявлений сосудистой патологии при ХОЗЛ, усугубляя раннюю нарастающую дыхательную недостаточность, гипоксию и гипоксемию [15]. На данном фоне отмечается увеличение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), который синтезируется в бронхиальном эпителии, эндотелии и альвеолярных макрофагах, что способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции и образованию супероксида с ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации в венах. Помимо всего прочего, путем повышения адгезии тромбоцитов он может приводить к микротромбозам. Также путем индукции активных форм кислорода ЭТ-1 может увеличивать оксидативный стресс. Определение ЭТ-1 может служить прогностическим критерием для выявления риска ГБ при ХОЗЛ [15, 16].

На данном фоне индуцируется ангиогенез посредством повышающей регуляции фак-

торов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). При достаточной концентрации кислорода HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) быстро разрушается, однако в условиях гипоксии происходит стабилизация и объединение HIF-1 α и HIF-1 β , которые в свою очередь связываются со специфическим и чувствительным к гипоксии геном VEGF, что и повышает его экспрессию [17, 18]. Кроме того, было высказано предположение, что VEGF принимает участие в формировании эмфиземы через механизмы апоптоза. Экспериментальными исследованиями показано, что эндотелиальные клетки микрососудов легких (в том числе клеток капилляров перегородок альвеол) являются особенно уязвимыми и зависимыми от VEGF. Их апоптоз приводит к потере капилляров и может рассматриваться центральным механизмом у пациентов с эмфиземой [19].

На данный момент активно изучается роль оксида азота (NO) в развитии коморбидной патологии. Он играет ключевую роль в вазодилатации, снижении агрегации тромбоцитов, регулирует клеточный состав в стенке сосуда путем ингибирования активности факторов роста, реакции иммунной системы, регуляции тонуса гладких мышц и т. д. [20]. Высвобождается оксид азота из клеток вследствие активации множества рецепторов и сдвига потока крови [21]. Катализируют реакцию его высвобождения ферменты NO-синтазы, существующие в трех изоформах: nNOS (нейрональной), iNOS (индуцибель-

ной) и eNOS (эндотелиальной) [22], с последующим образованием стабильных метаболитов оксида азота, таких как нитраты (NO₃⁻), нитриты (NO₂⁻), S-нитрозотиолы, 3-нитротирозин. Две изоформы (eNOS и nNOS) находятся в клетках постоянно и синтезируют небольшое количество NO в ответ на стимуляцию рецепторов. Индуцибельная форма (iNOS) появляется во многих тканях только при экспрессии гена под воздействием стресс-факторов, в том числе оксидантов и физических нагрузок [23]. Развитие окислительного стресса при ХОЗЛ сочетается с усилением продукции NO в результате активации iNOS. Избыточное накопление NO в результате экспрессии iNOS через активацию сосудистой проницаемости может оказывать опосредованное констрикторное воздействие и вызывать воспалительный отек в результате накопления активных форм кислорода и увеличения продукции провоспалительных простагландинов [24].

Таким образом, дисфункцию эндотелия можно рассматривать как общий фактор в развитии и прогрессировании как ХОЗЛ, так и ГБ. Ее изучение у больных ХОЗЛ в сочетании с ГБ расширит наши представления об особенностях клиники данной патологии, позволит выявить маркеры развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и на этой основе разработать алгоритм прогнозирования ее течения у конкретного больного, что в конечном итоге улучшит качество жизни пациентов, повысит медицинскую и экономическую эффективность их лечения.

Список литературы

1. World Health Organization. Fact sheet № 355. – 2015. – January. – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease (updated 2014). – Nov. 19.
3. 2013 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // J. of Hypertension. – 2013. – V. 31 (7). – P. 1281–1357.
4. Вёрткин А. Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта / А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, О. М. Губжокова // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 34–40.
5. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores / Masaki Miyazaki, Hidetoshi Nakamura, Shotaro Chubachi [et al.] // Respiratory Research. – 2014. – № 15. – P. 13–21.
6. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40 / J. G. van Manen, P. J. Bindels, C. J. Jzermans [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – № 54. – P. 287–293.
7. Finkelstein J. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity / J. Finkelstein, E. Cha, S. M. Scharf // Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis. – 2009. – № 4. – P. 337–349.

8. *Franssen Frits M. E.* Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? / Frits M. E. Franssen, Carolyn L. Rochester // *Eur. Respir. Rev.* – 2014. – V. 23, № 131. – P. 131–141.
9. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества) / И. Е. Чазова, А. Г. Чучалин, К. А. Зыков [и др.] // *Системные гипертензии.* – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 5–34.
10. *Hunninghake Donald B.* Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / Donald B. Hunninghake // *Proceedings of the American Thoracic Society. Symposium: Chronic obstructive pulmonary disease: a disorder of the cardiovascular and respiratory system.* – 2005. – V. 2. – P. 44–49.
11. *Van Eeden S. F.* The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking / S. F. van Eeden, J. C. Hogg // *Eur. Respir. J.* – 2000. – V. 15, issue 5. – P. 915–921.
12. *Asthma and COPD* / [Peter J. Barnes, Jeffery Drazen, Stephen I. Rennard, Neil C. Thomson]. – Elsevier Ltd., 2009. – [2nd ed.]. – P. 570–571.
13. *Давидовская Е. И.* Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Е. И. Давидовская // *Медицинская панорама : научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины.* – 2009. – № 9. – С. 75–77.
14. *Кароли Н. А.* Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // *Клиническая медицина.* – 2004. – № 8. – С. 8–14.
15. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. Г. Мамаева, И. В. Демко, Я. И. Вериги [и др.] // *Сибирское медицинское образование.* – 2014. – № 1. – С. 12–18.
16. *Bohm F.* The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Bohm, J. Pernow // *Cardiovascular Research.* – 2007. – V. 76, issue 1. – P. 8–18.
17. *Ziello Jennifer E.* Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia / Jennifer E. Ziello, Ion S. Jovin, Yan Huanga // *Yale J. Biol. Med.* – 2007. – V. 80, issue 2. – P. 51–60.
18. *Мангилёва Т. А.* Система сосудистого эндотелиального фактора роста и артериальная гипертензия / Т. А. Мангилёва // *Серце і судини.* – 2012. – № 4. – С. 107–115.
19. *Siafakas Nikolaos M.* Role of angiogenesis and vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease / Nikolaos M. Siafakas, Katerina M. Antoniou, Eleni G. Tzortzaki // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2007. – V. 2, issue 4. – P. 453–462.
20. *Richard O. Cannon III.* Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium / Richard O. Cannon III // *Clinical Chemistry.* – 1998. – V. 44, № 8. – P. 1809–1819.
21. *Haller H.* Endothelial function. General considerations / H. Haller // *Drugs.* – 1997. – V. 53, suppl. 1. – P. 1–10.
22. *Kazuhiro S.* Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase / Sase Kazuhiro, Michel Thomas // *Trends in cardiovascular medicine.* – 1997. – V. 7, issue 1. – P. 28–37.
23. *Alderton W. K.* Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition / W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // *Biochem. J.* – 2001. – V. 357. – P. 593–615.
24. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга / С. К. Соодаева, И. А. Климанов, Т. В. Ли [и др.] // *Пульмонология.* – 2012. – № 1. – С. 31–34.

О.В. Істоміна

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Розглянуто причини, що призводять до виникнення хронічного обструктивного захворювання легень та його поєднання з гіпертонічною хворобою: несприятлива екологічна обстановка, паління, професійні шкідливості, вік, стать та ін. Показано роль дисфункції ендотелію у розвитку хронічного

обструктивного захворювання легень та його поєднання з гіпертонічною хворобою. Вивчено маркери її розвитку, що дозволить розширити можливості ранньої діагностики досліджуваної патології у даної категорії хворих.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба.

O. V. Istomina

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH HYPERTENSION (REVIEW)

Reasons which lead to chronic obstructive pulmonary disease, as well as its combination with hypertension: unfavorable environmental conditions, smoking, occupational hazards, age, sex, etc., are being discussed. Moreover, the role of endothelial dysfunction in the development of chronic obstructive pulmonary disease and its combination with hypertension has been showed. The markers of its development have been studied. It will enhance the possibility of early diagnosis of the studied pathologies in these patients.

Key words: *endothelial dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension.*

Поступила 28.01.15

УДК 616.14.379-007.61:611-053.2-02

*П.Г. Кравчун, О.І. Залюбовська, О.І. Шушляпін, О.М. Шелест, Н.В. Шумова,
В.І. Золотайкіна, І.М. Добровольська, О.В. Ломакіна, Г.Ю. Тітова, С.О. Кранівко,
Ю.О. Ковальова, Л.Г. Кононенко, Д.С. Артёмов, Л.В. Сапричова*

*Харківський національний медичний університет
Харківська міська лікарня № 27*

**ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ
ЗА НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ:
КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
В РАМКАХ ПОЛІМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ
У КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ**

У роботі обґрунтовано нові підходи до діагностики та лікування з позицій клінічних особливостей хронічної серцевої недостатності у хворих з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу при наявності метаболічного синдрому.

Ключові слова: *серцева недостатність, цукровий діабет, метаболічний синдром.*

У дослідженні особливостей перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) з проявами хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу за наявності метаболічного синдрому (МС) брали участь пацієнти, що знаходилися на лікуванні в міській клінічній лікарні № 27 м. Харкова з діагнозом ІХС: післяінфарктний кардіосклероз.

Усі хворі на початок дослідження мали ознаки ХСН I–III функціональних класів. Середня тривалість захворювання ІХС від моменту діагностування до початку дослідження у відібраних хворих становила більш ніж 3,3 року, тривалість післяінфарктного періоду кардіосклерозу – більше за 1,4 року.

У хворих, відібраних для дослідження, найбільш частими скаргами були: виражена загальна слабкість у 106 (100,0 %) обстежених, задишка при фізичному навантаженні – у 106 (100,0 %), набряки нижніх кінцівок – у 106 (100,0 %), тяжкість у правому підребер'ї – у 73 (68,87 %), серцебиття – у 79 (74,53 %), нічний кашель – у 78 (73,64 %).

У 79 (74,52 %) досліджених мав місце тиснучий біль у ділянці серця або(і) грудини після фізичного або психоемоційного пере-

напруження, у 97 (91,51 %) – від дії холоду. Біль іррадіювала в ліву лопатку у 50 (47,17 %) хворих, у ліву руку – у 48 (45,28 %). Зменшувало біль припинення фізичного навантаження, усунення психоемоційного роздратування, прийом нітрогліцерину (від 2 до 8 пігулок у тиждень).

За фактом наявності ЦД 2-го типу всі 106 хворих на ІХС з проявами ХСН були розподілені на дві групи: група А (15 хворих на ІХС з ознаками ХСН) і група В (91 хворий на ІХС з ознаками ХСН і супутнім ЦД 2-го типу з наявністю МС).

З метою визначення особливостей перебігу ІХС з проявами ХСН за наявності ЦД і МС та порівняння їх з такими при ЦД 2-го типу з МС без наявності ІХС і проявів ХСН була сформована група С (14 хворих на ЦД 2-го типу з МС без ІХС і проявів ХСН).

У хворих на ІХС з проявами ХСН і наявністю ЦД 2-го типу з МС, виділених у групу В, були також додаткові «діабетичні» скарги, що значно погіршували загальноклінічний стан, а саме: відчуття сухості в роті у 76 (83,52 %) пацієнтів, прискорене сечовипускання – у 69 (75,82 %), посилена спрага – у 68 (74,73 %). Про можливу наявність у

© П.Г. Кравчун, О.І. Залюбовська, О.І. Шушляпін та ін., 2015

хворих вже на момент діагностування діабету ускладнень даного захворювання свідчать оніміння кінцівок у 59 (64,84 %) пацієнтів та різке зниження зору за останній рік у 20 (21,98 %) обстежених.

При проведенні порівняльного аналізу кардіологічних скарг хворих груп А і В звертають на себе увагу такі факти. У хворих групи В на 13,44 % частіше спостерігаються відчуття серцебиття, перебоїв у роботі серця. Даний факт, ймовірно, вказує на те, що у хворих на ЦД є нейровегетодистрофія.

У 46 (50,55 %) чоловік групи В окрім типових стенокардичних болів мали місце болі, властиві швидше за все кардіалгії. Вони локалізувалися в зоні верхівки серця і лівої підключичної ділянки. За характером частіше за все були такими, що ниють, невизначеними, такими, що продовжуються тривалий час (до декількох годин), вони не іррадіювали, купірувалися седативними засобами, а не прийомом нітрогліцерину.

За наявності даних скарг значно погіршувався стан хворих групи В. Даний факт свідчив, ймовірно, про поєднання у цих пацієнтів коронарного атеросклерозу з діабетичною дистрофією міокарда.

Слід також відмітити, що у 11 (12,08 %) чоловік групи В мала місце безбольова форма стенокардії, в групі А таких хворих не було.

У хворих групи В при психоемоційному перенапруженні виникнення тиснучого болю в ділянці серця або за грудиною відбувалось частіше, ніж у хворих групи А, однак у хворих групи А такі симптоми частіше за все з'являлися під впливом фізичного навантаження.

На наявність аритмії в роботі серця скарги також і хворі групи С. За даними ЕКГ-дослідження хворих групи С у 6 (30,0 %) осіб виявлено порушення функцій автоматизму у вигляді синусової тахікардії; у 3 (21,43 %) – передсердна екстрасистоля; у 1 (7,14 %) мала місце синусова брадикардія, що на 14,95; 52,88 та 13,04 % відповідно менше, ніж у хворих групи В, і на 9,95; 17,7 та 10,18 % менше, ніж у хворих групи А. Порушення провідності, таке як атріовентрикулярна блокада І–ІІ ступеня, зареєстровано у 4 (4,40 %) хворих групи В, тоді як у групах А і С хворих з такими порушеннями не було.

У хворих груп В і С величина інтервалів R-R мало залежала або зовсім не залежала від

фаз дихання, що свідчить про наявність у хворих цих груп порушення вегетативної регуляції синусового ритму. В основі даного порушення лежить дистрофічний процес, зумовлений обмінними порушеннями, властивими ЦД.

Значно погіршувала загальний стан обстежених артеріальна гіпертензія. За наявності ЦД 2-го типу і МС і виявленої при опитуванні у всіх хворих обтяженої по гіпертонічній хворобі (ГХ) спадковості розвиток ГХ спостерігався в ранньому та середньому віці [(43,7±1,8) року], тоді як у хворих без патології вуглеводного обміну – в середньому в (54,8±1,4) року.

З урахуванням того, що середній вік виникнення ЦД 2-го типу у хворих, відібраних для дослідження, становив (47,6±1,6) року, можна говорити про те, що виникнення ЦД 2-го типу за наявності МС у осіб групи В передувало виникненню ГХ у середньому на 4 роки.

У хворих групи С ГХ діагностували у віці (59,8±1,7) року, тобто в середньому близько одного року до початку дослідження.

Поява ГХ передувала виникненню гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у хворих групи А на 7 років, у хворих групи В на 3,2 року.

Таким чином, можна припустити, що на вік виникнення ГХ впливає сукупність чинників: спадкова обтяженість по ГХ, наявність ЦД 2-го типу і МС. Наявність ЦД 2-го типу і МС у хворого може бути непрямою ознакою, що вказує на можливість швидшого розвитку у них ГІМ за наявності ГХ і ІХС.

При загальноклінічному дослідженні хворих групи В у порівнянні з хворими групи С встановлено, що їх стан погіршували також явища застою як в одному (у 14,99 % пацієнтів), так і в обох колах кровообігу (у 85,71 % пацієнтів).

В ході даного дослідження була проаналізована і частота такого чинника кардіоваскулярного ризику, як ожиріння, у хворих усіх груп (табл. 1).

У хворих з ЦД (групи В і С) частіше діагностували ожиріння, ніж у здорових осіб і у хворих групи А. При цьому у хворих на ЦД 2-го типу з МС при поєднанні ХСН і ІХС частота ожиріння 2–3-го ступеня різко зростає, що, ймовірно, є наслідком як погіршення метаболічної ситуації у даній категорії хво-

Таблиця 1. Частота зустрічальності збільшеної маси тіла у хворих досліджених груп, %

Показник	Здорові особи	Група А	Група В	Група С
Нормальна і надлишкова маса тіла (ІМТ \leq 29,9 кг/м ²)	90,0	86,67	0	0
Ожиріння 1-го ступеня (ІМТ – 30–34,9 кг/м ²)	10,0	13,33	30,77	64,29
Ожиріння 2-го ступеня (ІМТ – 35–39,9 кг/м ²)	0	0	67,03	35,71
Ожиріння 3-го ступеня (ІМТ \geq 40,0 кг/м ²)	0	0	2,20	0
Абдомінальний тип ожиріння (ОТ/ОС $>$ 0,96)	0	60,0	91,20	21,43

рих, так і значного скорочення їх рухової активності.

Спільною рисою хворих з ЦД були і несприятливі зміни такого чинника кардіо-васкулярного ризику, як індекс об'єм талії/об'єм стегон (ОТ/ОС), який у даних пацієнтів з ЦД достовірно збільшувався ($p < 0,001$) відносно показника хворих групи А.

У хворих групи В відношення ОТ/ОС становило 1,11 (у групі С – 1,06). Даний факт може вказувати на більш глибокі порушення метаболізму, зокрема у пацієнтів з наявністю ІХС і ХСН, і підтверджує той факт, що частота зустрічальності абдомінального ожиріння більше в 1,52 разу у хворих групи В, ніж у хворих групи А, і в 4,26 разу більше, ніж у пацієнтів групи С. Це ще раз підтверджує роль даного виду ожиріння як чинника ризику розвитку ІХС.

Узагальнивши результати дослідження особливостей клінічного перебігу ІХС з проявами ХСН, ми дійшли висновку, що у хворих даної категорії за наявності ЦД 2-го типу і МС стан характеризується як більш тяжкий, ніж у хворих без ЦД 2-го типу і МС, через додаткові діабетичні скарги та показники цього захворювання. Порівняно з хворими на ЦД 2-го типу і МС без ІХС і проявів ХСН загальний клінічний стан хворих групи В погіршувався через наявність як стенокардичних скарг, так і застійних явищ у малому і великому колах кровообігу.

Для хворих групи В найбільш властиве ожиріння 2-го ступеня абдомінального типу, тоді як для хворих груп С і А – ожиріння 1-го ступеня з рівномірним розподілом підшкірної клітковини.

У хворих на ІХС з наявністю ХСН і супутніми ЦД 2-го типу і МС на 12,08 % частіше реєструється безбольова форма стенокардії, ніж у хворих інших груп.

У осіб групи В за даними ЕКГ-обстеження на 14,95 % частіше, ніж у хворих групи С,

виявлені порушення функцій автоматизму у вигляді синусової тахікардії; на 52,88 % – у вигляді передсердної екстрасистолії; на 13,04 % – у вигляді синусової брадикардії. У групі А такі порушення зустрічалися рідше на 9,95; 17,17 та 10,18 % відповідно.

Дані факти свідчать про поглиблення дистрофічних змін серцевого м'яза у хворих на ІХС за наявності ЦД 2-го типу і МС.

Особливості ехокардіографічних показників при ХСН, супутньому ЦД 2-го типу і МС свідчать про те, що однією з основних ланок патогенезу серцевої недостатності у післяінфарктному періоді є прогресуюча дилатація як ураженої ділянки міокарда, так і здорових його ділянок, асоційована за розвитком прогресуючої дисфункції лівого шлуночка.

Найбільш інформативним і безпечним з неінвазивних методів діагностики кількісної оцінки функції систоли і діастолі шлуночків хронічних форм ІХС є дослідження архітекτονіки серця методом ехокардіографії. У зв'язку з цим хворі на ІХС з проявами ХСН і супутнім ЦД 2-го типу за наявності МС потребували обов'язкового обстеження стану внутрішньосерцевих структур і гемодинаміки методом ехокардіографії. Основними показниками, що характеризують стан внутрішньосерцевих структур, є діаметр аорти на рівні кореня, товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) і товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП), а також визначення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ).

ТЗСЛШ у пацієнтів групи В була достовірно більше, ніж у осіб груп А і С, що свідчить про більш виражену гіпертрофію лівого шлуночка у хворих з сумісною патологією.

При дослідженні ехокардіографії в усіх хворих груп А і С виявлено атеросклерозне ураження стінок аорти і клапанного апарату.

Середній діаметр аорти хворих групи В був великим (3,35 см) і достовірно відрізнявся навіть від діаметра аорти хворих групи А (табл. 2). Даний факт указує на великий сту-

міокарда відносно показників як у хворих груп А і С, так і здорових осіб. На це вказують результати дослідження ударного об'єму (УО) і фракції викиду (ФВ): у хворих групи В

Таблиця 2. Показники, що характеризують архітектоніку серця, за даними УЗД серця в досліджених групах ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Здорові особи (n=10)	Група А (n=15)	Група В (n=91)	Група С (n=14)
Діаметр аорти на рівні кореня, см	2,48±0,17	2,90±0,12 p<0,001	3,37±0,02 p, p ₁ <0,001	2,55±0,12 p, p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
ММЛШ, г	109,24±10,17	266,34±16,12 p<0,001	298,37±18,01 p, p ₁ <0,001	107,41±8,17 p>0,05 p ₁ , p ₂ <0,001
ТЗСЛШ, мм	13,2±0,7	15,06±0,08 p<0,05	16,40±0,05 p, p ₁ <0,05	13,01±0,11 p>0,05 p ₁ , p ₂ <0,001
ТМШП, см	12,01±0,63	13,03±0,81 p>0,05	12,20±0,04 p, p ₁ >0,05	12,80±0,15 p, p ₁ <0,05 p ₂ <0,001

Примітка. Різниця достовірна при порівнянні з показником: p – здорових осіб; p₁ – хворих групи А; p₂ – хворих групи В. Тут і в табл. 3–5.

пінь атеросклерозного ураження аорти у хворих на ІХС з проявами ХСН і супутнім ЦД 2-го типу за наявності МС порівняно з хворими на ІХС без ЦД 2-го типу і МС.

ТЗСЛШ у хворих групи В також була достовірно більше, ніж у хворих як групи А, так і групи С (p<0,001), що вказує на більш виражену гіпертрофію лівого шлуночка у хворих з сумісною патологією.

Функцію систоли лівого шлуночка оцінюють разом з показниками, центральне місце серед яких займають ударний об'єм (УО) і фракція викиду (ФВ). Дані, отримані при вивченні функції систоли хворих, задіяних у даному дослідженні, наведено в табл. 3.

Рівень кінцево-сistolічного об'єму (КСО) хворих групи В був достовірно вище за аналогічний показник як хворих груп С і А, так і здорових осіб (p<0,001, p<0,05 та p<0,001 відповідно). У хворих групи В цей показник був на 159,51 % більше, ніж у хворих групи С, на 14,02 % більше, ніж у пацієнтів групи А, і на 153,59 % вище, ніж у здорових осіб.

Такий параметр, як кінцево-сistolічний розмір (КСР), у хворих групи В був також достовірно вищим порівняно з показником хворих групи С на 47,39 % (p<0,001) і показником здорових осіб на 45,36 % (p<0,001).

Зміни КСО і КСР у хворих групи В свідчать про зниження здатності систоли

порівняно з даними здорових осіб ці показники зменшилися на 23,72 і 42,56 % відповідно, в порівнянні з показниками пацієнтів групи А – на 15,94 і 19,83 % відповідно.

Об'ємні показники є найбільш інформативними кількісними характеристиками функції систоли лівого шлуночка у хворих, що перенесли інфаркт міокарда, мають різні прояви ХСН. З погляду на прогноз перебігу захворювання у осіб, що перенесли інфаркт міокарда, найбільш інформативним показником функції систоли лівого шлуночка є ФВ – один з важливих незалежних предикторів смертності. У хворих групи В порівняно з аналогічним показником хворих груп А, С і здорових осіб вона зменшена відповідно на 29,00; 33,97 і 61,63 %.

Останнім часом велике значення в розвитку серцевої недостатності надається порушенню функції діастолі лівого шлуночка. Причинами дисфункції діастолі можуть бути як хронічна ішемія, так і дистрофічні зміни серцевого м'яза, які призводять до істотного гальмування релаксації лівого шлуночка.

Функцію діастолі лівого шлуночка оцінюють за наслідками дослідження трансмітрального кровотоку діастолі в імпульсному доплерівському режимі. При цьому визначають такі показники: час ізвольомічного розслаблення (IVRT), відношення швидкості

Таблиця 3. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки хворих обстежених груп ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Здорові особи (n=10)	Група А (n=15)	Група В (n=91)	Група С (n=14)
КДР, см	4,40±0,21	5,28±0,14 p<0,001	5,36±0,23 p<0,001 p ₁ >0,05	4,53±0,09 p>0,05 p ₁ , p ₂ <0,001
КДО, мл	104,10±12,93	131,89±9,07 p<0,001	134,82±6,50 p<0,001 p ₁ >0,05	108,95±9,98 p>0,05 p ₁ , p ₂ <0,001
КСР, см	2,91±0,16	4,21±0,14 p<0,001	4,23±0,33 p<0,001 p ₁ >0,05	2,87±0,18 p>0,05 p ₁ , p ₂ <0,001
КСО, мл	32,02±1,64	80,86±7,02 p<0,001	92,20±4,29 p<0,001 p ₁ <0,05	31,29±2,11 p, p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
УО, мл	73,11±4,01	50,88±3,47 p<0,001	42,77±2,90 p<0,001 p ₁ <0,05	73,96±6,33 p, p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
ФВ, %	69,08±6,14	37,33±2,90 p<0,001	31,13±1,64 p, p ₁ <0,001	67,21±5,29 p, p ₁ >0,05 p ₂ >0,001

раннього швидкого наповнення до швидкості пізнього наповнення (Е/А), час гальмування раннього діастолічного наповнення (DT), табл. 4.

більшими, ніж у хворих з ЦД без патології ІХС і МС і навіть у хворих на ІХС з проявами ХСН без патології вуглеводного обміну, що свідчить про значне атеросклерозне ураження

Таблиця 4. Показники функції діастолі серця у хворих обстежених груп ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Здорові особи (n=10)	Група А (n=15)	Група В (n=91)	Група С (n=14)
IVRT, мс	74,23±2,20	93,01±6,80 p<0,001	119,98±7,90 p<0,001 p ₁ <0,05	89,56±3,17 p, p ₂ <0,001 p ₁ >0,05
Е/А	1,56±0,14	0,78±0,06 p<0,001	0,71±0,04 p<0,001 p ₁ >0,05	1,29±0,10 p, p ₁ , p ₂ <0,001
DT, мс	198,05±11,34	248,81±20,93 p<0,001	254,98±15,93 p<0,001 p ₁ >0,05	230,00±10,07 p<0,001 p ₁ , p ₂ >0,05

В порівнянні з хворими групи С і контролем параметр DT у хворих групи В росте на 10,86 і 28,74 %, а параметр Е/А зменшується на 44,96 і 54,49 % відповідно. Наведені факти підтверджують наявність у досліджуваних хворих серцевої недостатності [1, 2].

Таким чином, під час Ехо-КГ у хворих на ІХС з проявами ХСН і супутнім ЦД 2-го типу за наявності МС виявлено, що у пацієнтів цієї категорії має місце достовірне збільшення ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ порівняно з показниками хворих на ЦД без ІХС і ХСН.

У хворих на ІХС з проявами ХСН і супутнім ЦД 2-го типу за наявності МС діаметр аорти на рівні кореня і ТЗСЛШ є достовірно

аорти і вираженої гіпертрофії лівого шлуночка.

У пацієнтів із сумісною патологією встановлено достовірне збільшення відносно показників осіб, що мали ознаки ХСН без патології вуглеводного обміну, КСО, КДО і зниження ФВ, що в комплексі з попередніми даними свідчить про більш виражене ремоделювання міокарда, недостатність систоли і гіпертрофію лівого шлуночка. Найбільші однонаправлені патологічні зміни у хворих груп А і В в порівнянні з контролем зареєстровано з боку таких показників, як КСО, IVRT, Е/А. У хворих групи С внутрішньосерцева гемодинаміка якісно від-

різнялася від такої представників груп А і В. Найбільші зрушення в порівнянні із здоровими обстеженими відмічені у даних хворих з боку ІVRT, Е/А, ДТ.

Найбільших патологічних змін у хворих групи В порівняно з показниками хворих групи С зазнають КСО, КДО та Е/А, в порівнянні з показниками хворих групи А – ІVRT, ФВ, УО та КСО.

Можливо, це пов'язано з тим, що ЦД викликає дистрофічні зміни міокарда. Ураження коронарних судин заглиблює дистрофічні процеси в міокарді, викликані ЦД. Даним фактом пояснюється наявність більш значних патологічних змін у хворих на ІХС з проявами ХСН і супутнім ЦД 2-го типу за наявності МС порівняно з хворими як без ІХС, так і без патології вуглеводного обміну. А, як відомо, ЦД у свою чергу сприяє розвитку і прогресуванню атерогенезу. Виникає порочне коло [3, 4].

Очевидно, усунути ці порушення можливо тільки при одночасній нормалізації вуглеводного гомеостазу таких хворих і метаболізму міокарда завдяки поліпшенню його кровопостачання і гемореології.

Сьогодні в розвитку ХСН одну з ключових ролей окрім зниження серцевого викиду відводять судинному компоненту прогресування ХСН, оскільки тривало існуюче підвищене післяперенавантаження, а потім і переднавантаження на серці (артеріолярна і венозна вазоконстрикція) з часом самі стають при-

чиною і/або рушійною силою ще більшого пошкодження серцевого м'яза і прогресування ХСН.

Результати вивчення деяких регуляторних механізмів хворих на ЦД 2-го типу і МС без ІХС і ХСН свідчать про участь ендотелію не тільки в регуляції судинного тонуусу, а і в процесах атерогенезу, тромбоутворення, захисту цілісності судинної стінки. Відомо, що у хворих на ЦД 2-го типу на тлі МС спостерігається порушення нормального співвідношення між вазоконстрикторами і вазодилаторами [5, 6].

Для оцінки функціонального стану ендотелію у хворих, що брали участь у даному дослідженні, аналізували вміст у плазмі крові ендотелійзалежних вазоактивних медіаторів, які характеризують активність декількох вазоактивних і вазорелаксуючих ендотеліальних систем, сукупність яких досить повно характеризує стан ендотеліальної функції (табл. 5), а саме: ендотелін-1 (показник вазоконстрикції і чинник, сприяючий проліферації гладеньком'язових клітин); цГМФ (маркер активності ендотеліального чинника релаксації – NO); 6-кето-ПГФ-16 (стабільний метаболіт релаксантного простаноїду простацикліну); Тхв2 (метаболіт вазоконстрикторного простаноїду тромбоксану А2). Оцінювали також співвідношення Тхв2/6-кет-ПГФ-16 – інтегральний індекс активності простациклін-тромбоксанової системи. Достатня інформативність даного комплексу маркерів підтверджена при

Таблиця 5. Показники, що характеризують ендотеліальну функцію хворих обстежених груп ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Здорові особи (n=10)	Група А (n=15)	Група В (n=91)	Група С (n=14)
Ендотелін-1, пг/мл	7,96±0,64	13,01±0,54 p<0,001	17,77±0,10 p, p ₁ <0,001	12,01±0,16 p, p ₂ <0,001 p ₁ <0,05
цГМФ, пг/мл	7,44±0,69	5,19±0,17 p<0,001	4,65±0,10 p<0,001 p ₁ >0,05	4,92±0,12 p<0,001 p ₁ <0,0 p ₂ >0,05
6-кето-ПГФ-16, пг/мл	95,91±7,16	77,21±3,94 p<0,001	69,23±0,33 p, p ₁ <0,001	76,87±0,18 p, p ₂ <0,001 p ₁ >0,05
Тхв2, пг/мл	137,07±10,64	200,06±11,02 p<0,001	214,20±14,29 p<0,001 p ₁ >0,05	159,80±10,06 p, p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Тхв2/6-кето-ПГФ-16	1,41±0,04	2,68±0,17 p<0,001	3,77±0,10 p, p ₁ <0,001	2,96±0,13 p, p ₂ <0,001 p ₁ <0,05

дослідженні стану ендотелію у хворих, що перенесли від 6 місяців до 3 років потому інфаркт міокарда з ознаками ХСН II–III функціональних класів [7, 8].

При обстеженні хворих усіх груп виявлено, що рівень ендотеліну-1 у плазмі крові хворих групи В був достовірно вище в порівнянні не тільки з контролем ($p < 0,001$), а і з показником груп С ($p < 0,001$) і А ($p < 0,001$). Рівень даного показника в групі В становив 223,24 % від контролю і 147,96 % від показника хворих групи С.

Це, можливо, пов'язано з тим, що, за даними літератури, ішемія викликає екстерналізацію рецепторів до ендотеліну-1 у мембранах кардіоміоцитів, що викликає посилення реакції на ендотелін-1 і підсилює патофізіологічну значущість виявлених у ході даного дослідження підвищених рівнів ендотеліну-1 у хворих з ІХС [9].

При порівнянні даного показника у хворих груп В і А виявлено збільшення його значень на 36,58 %, що вказує на великий ступінь його патологічних змін за наявності супутніх ЦД 2-го типу і МС.

Концентрація цГМФ (вазореаксанта медіатору) в плазмі крові також зазнала змін як у хворих на ХСН без патології вуглеводного обміну, так і при СД 2-го типу без ІХС і ХСН. Проте ступінь цих патологічних змін був менш виражений, ніж рівня ендотеліну-1. У хворих же з сумісною патологією концентрація цГМФ зазнавала істотніших патологічних змін. У той час як рівень цГМФ у порівнянні з контролем у групі А зменшився на 30,24 %, у групі С – на 33,87 %, у групі В цей показник становив 62,50 % від значення здорових обстежених [10].

При проведенні аналізу вмісту простаноідів було відмічено достовірне підвищення в порівнянні з контролем вмісту Тхв2 як у групі А, так і в групах В і С ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,05$ відповідно). У хворих з сумісною патологією цей показник на 56,27 % перевищу-

вав рівень констрикторного простаноїду в групі А і на 34,04 % у групі С. При аналізі даного результату слід пам'ятати, що біологічним антагоністом простацикліну є тромбоксан, здатний не тільки викликати спазм судин, а і стимулювати адгезію і агрегацію тромбоцитів. Отже, хворі групи В більш за інших схильні до цих патологічних змін [11, 12].

В ході дослідження вмісту активного метаболіту простацикліну 6-кето-ПГФ-1 β у сироватці крові виявлено достовірне зменшення його рівня у хворих груп А, В та С ($p < 0,001$) в порівнянні з контролем на 19,5; 27,82 та 19,85 % відповідно, причому даний показник у групі В становив 89,66 % від аналогічного показника групи А і 90,06 % від показника групи С [13, 14].

Достовірне зниження рівня простацикліну в сироватці хворих з сумісною патологією підтверджує і зміна співвідношення Тхв2/6-кето-ПГФ-1 β у даній групі в порівнянні з останніми трьома.

Висновок

Доведено, що ендотеліальна функція хворих на ішемічну хворобу серця з наявністю хронічної серцевої недостатності, метаболічного синдрому і цукрового діабету 2-го типу характеризується порушенням співвідношення між релаксуючими і констрикуючими чинниками, що секретуються ендотелієм, в основному за рахунок посилення дії останніх. Відносно контролю найбільших патологічних змін у хворих з сумісною патологією зазнають такі показники, як Тхв2/6-кето-ПГФ-1 β , Тхв2, цГМФ, відносно показників хворих на ішемічну хворобу серця з явищами хронічної серцевої недостатності без патології вуглеводного обміну – Тхв2, ендотелін-1, цГМФ; порівняно з хворими на цукровий діабет 2-го типу і метаболічний синдром без ішемічної хвороби серця – ендотелін-1, Тхв2, Тхв2/6-кето-ПГФ-1 β .

Список літератури

1. Аметов А. С. Актуальные вопросы терапии сахарного диабета 2-го типа / А. С. Аметов, К. В. Овсянников // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 12. – С. 40–43.
2. For the High Enalapril Dose Study Group: Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study / J. N. Nanas, G. Alexopoulos, M. I. Anastasiou-Nana [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – V. 36, № 7. – P. 2090–2095.
3. Амосова Е. Н. Актуальные вопросы лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом / Е. Н. Амосова // Український медичний часопис. – 2001. – Т. VI, № 3 (23). – С. 12–17.

4. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group / M. L. Packer, M. R. Bristow, J. N. Cohn [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1996. – V. 334, № 21. – P. 1349–1355.

5. Амосова Е. Н. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца / Е. Н. Амосова // *Журнал АМН України.* – 2000. – № 3. – С. 508–517.

6. Bristow M. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure / M. Bristow, E. M. Gilbert, W. T. Abraham // *Circulation.* – 1996. – V. 94, № 11. – P. 2807–2816.

7. Амосова Е. Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения / Е. Н. Амосова // *Лікування і діагностика.* – 2000. – № 5. – С. 7–12.

8. Lonn E. Dose response of ACE inhibitors: implications of the SECURE trial / E. Lonn // *Curr. Control Trials. Cardiovasc. Med.* – 2001. – V. 2, № 4. – P. 155–159.

9. Особенности иммунной системы у больных с метаболическим синдромом / В. Д. Забелина, В. М. Земсков, А. М. Мкртумян [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2004. – № 5. – С. 66–72.

10. Мітченко О. І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому / О. І. Мітченко // *Нова медицина.* – 2004. – № 4. – С. 20–24.

11. Эндотелиальная дисфункция и некоторые маркеры иммунной активации при сердечной недостаточности. Влияние длительной терапии ингибиторами АПФ и карведилолом / М. Ю. Ситникова, С. Н. Козлова, Т. А. Максимова [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 52–56.

12. Соколов Е. И. Диабетическое сердце / Е. И. Соколов. – М. : Медицина, 2002. – 416 с.

13. Талаева Т. В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца / Т. В. Талаева, В. А. Шумакова, В. В. Братусь // *Журн. АМН України.* – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 16–34.

14. Тучинська М. А. Дозозалежний вплив інгібіторів АПФ та бета-блокаторів на функцію ендотелію та процеси ремоделювання міокарда у хворих, що перенесли інфаркт міокарда : автореф. дис. на ступінь канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / М. А. Тучинська. – Харків, 2004. – 20 с.

П.Г. Кравчун, О.И. Залюбовская, О.И. Шушляпин, А.Н. Шелест, Н.В. Шумова, В.И. Золотайкина, И.Н. Добровольская, О.В. Ломакина, А.Ю. Титова, С.А. Крапивко, Ю.А. Ковалёва, Л.Г. Кононенко, С.Д. Артёмов, Л.В. Сапричова

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПРИ НАЛИЧИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАМКАХ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

В работе обоснованы новые подходы к диагностике и лечению с позиций клинических особенностей хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа при наличии метаболического синдрома.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, метаболический синдром.

P.G. Kravchun, E.I. Zalyubovskaya, O.I. Shushlyapin, A.N. Shelest, N.V. Shumova, V.I. Zolotaykina, I.N. Dobrovolskaya, O.V. Lomakina, G.Yu. Titova, S.O. Krapivko, Yu.A. Kovaliova, L.G. Kononenko, D.S. Artiomov, L.V. Saprychova

ISCHEMIC HEART DISEASES AND CONCOMITANT 2 TYPE DIABETES MELLITUS AT PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME: CLINICAL AND DIAGNOSTICAL FEATURES FLOWING CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY WITHIN THE FRAMEWORK POLIMORBIDNESS OF PATHOLOGY IN CLINIC OF INTERNAL ILLNESS

In the article the grounds of new approaches are resulted in diagnostics and treatment from positions of clinical features of chronic cardiac insufficiency at patients by ischemic heart diseases and concomitant 2 type diabetes mellitus at presence of metabolic syndrome.

Key words: cardiac insufficiency, ischemic heart disease, diabetes mellitus, metabolic syndrome.

Поступила 24.09.14

УДК 612.172.2:612.216:616-07:004.38

Е.О. Назаренко, С.А.С. Белал, А.В. Мартыненко, Н.И. Яблунчанский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

РЕАКЦИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА СЕАНСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ С МЕТРОНОМИЗИРОВАННЫМ ДЫХАНИЕМ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

У 30 условно здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 26 лет оценена динамика показателей variability сердечного ритма до и после серии сеансов биологической обратной связи в контуре метрономизированного дыхания. Каждому испытуемому были проведены ежедневные сеансы биологической обратной связи в контуре метрономизированного дыхания в течение 6 дней. Установлено, что сеансы биологической обратной связи в контуре метрономизированного дыхания и параметров variability сердечного ритма оптимизируют состояние систем регуляции путем повышения парасимпатических и угнетения симпатических влияний.

Ключевые слова: *variability сердечного ритма, биологическая обратная связь, метрономизированное дыхание, регуляторные системы организма.*

Вегетативная регуляция определяет единство функционирования всех органов и систем в организме человека [1]. Дистресс, прежде всего хронический, приводит к перенапряжению и дисбалансу регуляторных систем и дает толчок развитию болезни [2].

Одним из перспективных методов исследования, оценки, определения состояния и последующего вмешательства в регуляторные системы в целях восстановления их баланса в организме является биологическая обратная связь (БОС) в контуре метрономизированного дыхания и параметров variability сердечного ритма (ВСР) [3–5]. Ранее мы показали, что систематическое проведение сеансов БОС в алгоритме поиска оптимальной частоты метрономизированного дыхания при старте с физиологической нормы и со свободного дыхания у здоровых добровольцев [3–5] и пациентов с артериальной гипертензией [6] оптимизирует состояние регуляторных систем организма через восстановление симпатовагального и нейрогуморального балансов с длительным (в течение 3 месяцев) сохранением результата [7].

Для оценки вклада БОС в оптимизацию состояния регуляторных систем организма представляет интерес изучение изменений показателей ВСР до и после проведения серии сеансов БОС в контуре метрономизированного дыхания. В связи с этим целью настоящего исследования – оценить динамику показателей ВСР до и после серии сеансов БОС в контуре метрономизированного дыхания на одном контингенте добровольцев.

Объект и методы. В исследовании приняло участие 30 условно здоровых добровольцев от 18 до 26 лет, средний возраст – (20,30±2,05) года. Критерии исключения следующие: вредные привычки, прием медикаментов в течение последних трех месяцев, ЧСС покоя менее 60 уд/мин в клиностазе, АД менее 100/60 мм рт. ст.

Исследование выполнено с помощью компьютерного диагностического комплекса CardioLab 2009 («ХАИ-Медика»), содержащего специальный модуль Biofeedback, состоящий из программно-связанных визуально-звукового метронома дыхания и алгоритма определения параметров ВСР.

© Е.О. Назаренко, С.А.С. Белал, А.В. Мартыненко, Н.И. Яблунчанский, 2015

Каждому испытуемому были проведены ежедневные сеансы БОС в контуре метрономизированного дыхания в течение 6 дней. Первые две минуты БОС проводился этап инициализации алгоритма адаптации модуля Biofeedback, при котором испытуемые дышат в привычном для себя ритме. Затем каждую последующую минуту пошагово изменялась частота метрономизированного дыхания под контролем визуально-звукового метронома. Алгоритм адаптации заключался в автоматическом поиске частоты дыхания, при которой значения показателей мощностей симпатовагального и нейрогуморального звеньев регуляции максимально приближены к зоне оптимума [5].

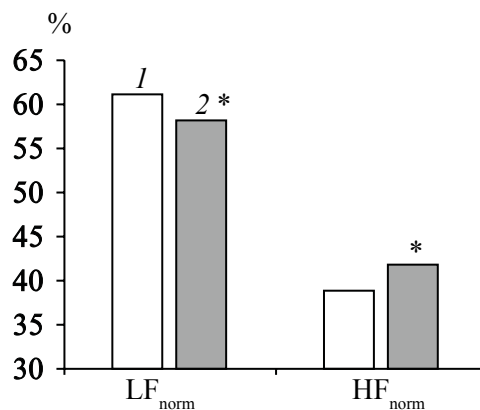
В 5-минутных интервалах ЭКГ в I стандартном отведении на диагностическом комплексе «Cardiolab 2009» оценивали следующие показатели ВСП: общая мощность спектра (TP, мс²), мощность очень низкочастотного (VLF, мс²), низкочастотного (LF, мс²) и высокочастотного домена спектра (HF, мс²), отношение низко- и высокочастотного доменов спектра ВСП (LF/HF), относительные уровни низкочастотного (LF_{norm}, %) и высокочастотного (HF_{norm}, %) звеньев нейрогуморальной регуляции, также учитывалась частота сердечных сокращений (HR, уд/мин) [8].

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel. В таблицы заносились данные средних значений (M) и стандартных отклонений (sd) параметров HR, TP, VLF, LF, HF, LF/HF, LF_{norm}, HF_{norm} до и после сеансов БОС по каждому испытуемому. Достоверность различий каждого из показателей до и после серии сеансов БОС определяли с помощью Т-критерия Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Значения показателей HR, TP, VLF, LF, HF, LF/HF на 1-м и 6-м сеансах БОС у здоровых добровольцев представлены в таблице. Систематичес-

кое проведение сеансов БОС в контуре метрономизированного дыхания под контролем параметров ВСП оптимизировало состояние регуляторных систем организма. Увеличение общей мощности спектра (TP) значительно повысило адаптационные возможности организма, что достигается за счет как гуморального звена (VLF), так и симпатического (LF) и парасимпатического (HF) звеньев. Уменьшение соотношения LF/HF на 6-м сеансе по отношению к показателю на 1-м сеансе указывает на увеличение доли парасимпатической регуляции. Кроме того, уменьшение HR косвенно указывает на преобладание парасимпатической активности над симпатической.

Изменения LF_{norm} и HF_{norm} на 1-м и 6-м сеансах БОС у здоровых добровольцев представлены на рисунке. Систематическое про-



Изменения показателей LF_{norm} и HF_{norm} на 1-м (I) и 6-м (2) сеансах БОС у здоровых добровольцев: * p>0,05 против исходных значений

ведение сеансов БОС обеспечивало перестройку системы регуляции с повышением вклада парасимпатического звена и понижением вклада – симпатического.

Повышение вклада парасимпатической составляющей регуляции относительно вкла-

Показатели ВСП на 1-м и 6-м сеансах БОС у здоровых добровольцев (M±sd)

Показатель	Сеанс 1	Сеанс 6
HR, уд/мин	83,93±15,29	79,93±11,42*
TP, мс ²	4699,47±3195,46	6419,40±4326,82*
VLF, мс ²	1071,43±887,15	1577,73±1366,86*
LF, мс ²	1965,97±1761,41	2882,17±2694,81*
HF, мс ²	1362,83±1264,88	1791,60±1665,45*
LF/HF	2,40±2,23	2,24±2,15*

* p>0,05 против исходных значений.

да симпатической связывают с повышением адаптационных возможностей организма и улучшением его функционального состояния [1].

Обнаруженное в нашем исследовании в сеансах БОС в контуре метрономизированного дыхания под контролем параметров ВСП у здоровых добровольцев усиление парасимпатического и ослабление симпатического звена регуляции подтверждает ее высокую эффективность в оптимизации регуляторных систем организма человека.

Таким образом, БОС в контуре метрономизированного дыхания под контролем параметров ВСП у здоровых добровольцев должна рассматриваться как важный инструмент повышения эффективности тера-

певтических мероприятий в клинической практике.

Выводы

Систематическое проведение сеансов биологической обратной связи в контуре метрономизированного дыхания под контролем параметров variability сердечного ритма у здоровых добровольцев оптимизирует состояние систем регуляции путем повышения парасимпатических и угнетения симпатических влияний.

В перспективе представляет интерес изучить влияние предложенной методики биологической обратной связи у пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой и других систем организма.

Список литературы

1. *Rhoades R. A. Medical physiology: principles for clinical medicine* / R. A. Rhoades, D. R. Bell. – [4th ed.]. – Baltimore, MD : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2013. – P. 311–325.
2. *Grippe A. J. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models* / A. J. Grippe, A. K. Johnson // *Stress*. – 2009. – № 12 (1). – P. 1–21.
3. *Schwartz M. S. Biofeedback: A Practitioner's Guide* / M. S. Schwartz, F. Andrasik. – [3rd ed.]. – NY : Guilford Press, 2003. – 930 p.
4. *Белал С. А. С. Качество биологической обратной связи у здоровых добровольцев в алгоритме метрономизированного дыхания при старте с возрастной физиологической нормы* / С. А. С. Белал, К. И. Линская, А. Л. Кулик // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Медицина*. – 2011. – № 938, вип. 21. – С. 29–37.
5. Сравнение алгоритмов поиска оптимальной частоты метрономизированного дыхания при старте с физиологической нормы и со свободного дыхания у здоровых добровольцев на основании оценки качества биологической обратной связи / С. А. С. Белал, К. И. Линская, А. Л. Кулик [и др.] // *Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение : материалы V всерос. симп. / отв. ред. Р. М. Баевский, Н. И. Шлык*. – Ижевск : Изд-во «Удмуртский университет», 2011. – С. 25–30.
6. Оценка эффективности применения биологической обратной связи в замкнутом контуре variability сердечного ритма и метрономизированного дыхания у пациентов с артериальной гипертензией / А. Л. Кулик, Е. Ю. Шмидт, А. В. Мартыненко, Н. И. Яблучанский // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Медицина*. – 2011. – № 975, вип. 22. – С. 29–37.
7. Воспроизводимость биологической обратной связи у здоровых добровольцев в алгоритме метрономизированного дыхания под контролем параметров variability сердечного ритма / С. А. С. Белал, А. Л. Кулик, А. В. Мартыненко, Н. И. Яблучанский // *Вестник аритмологии : материалы 10-го юбилейного конгресса «Кардиостим – 2012», 16–18 февраля 2012 г. (Санкт-Петербург)*. – 2012. – Приложение А. – С. 81.
8. *Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей* / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.

Є.О. Назаренко, С.А.С. Белал, О.В. Мартиненко, М.І. Яблучанський

РЕАКЦІЯ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА СЕАНСИ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ З МЕТРОНОМІЗОВАНИМ ДИХАННЯМ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

У 30 умовно здорових добровольців віком від 18 до 26 років оцінена динаміка показників варіабельності серцевого ритму до і після серії сеансів біологічного зворотного зв'язку в контурі метрономізованого дихання. Кожному випробуваному були проведені щоденні сеанси біологічного зворотного зв'язку в контурі метрономізованого дихання протягом 6 днів. Встановлено, що сеанси біологічного зворотного зв'язку в контурі метрономізованого дихання і параметрів варіабельності серцевого ритму оптимізують стан систем регуляції шляхом підвищення парасимпатичних і пригнічення симпатичних впливів.

Ключові слова: *варіабельність серцевого ритму, біологічний зворотний зв'язок, метрономізоване дихання, регуляторні системи організму.*

E.O. Nazarenko, S.A.S. Belal, A.V. Martynenko, N.I. Yabluchanskiy

REACTION OF HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS IN BIOFEEDBACK SESSIONS IN THE LOOP OF PACED BREATHING IN HEALTHY VOLUNTEERS

In 30 conditionally healthy volunteers aged from 18 to 26 years dynamics of heart rate variability (HRV) parameters before and after biofeedback sessions in the loop of paced breathing are evaluated. Every volunteer underwent everyday biofeedback sessions in the loop of paced breathing for 6 days. It was found, that biofeedback sessions in the loop of paced breathing and heart rate variability parameters control optimize regulatory systems state by increasing parasympathetic and oppression sympathetic influences.

Key words: *heart rate variability, biofeedback, paced breathing, regulatory systems of the organism.*

Поступила 10.03.15

УДК 616.379-008.64+616.72-002-007.24]-036-092

М.О. Олійник

Харківський національний медичний університет

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α
І ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β ТА ЇХНІЙ ВПЛИВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН
У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ**

Вивчали взаємозв'язки між концентрацією інтерлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлин- α та оцінювали їхній вплив на вуглеводний обмін у хворих на цукровий діабет 2-го типу та при поєднанні його з остеоартрозом. Було обстежено 48 хворих (15 чоловіків та 33 жінки), середній вік – (55,91 \pm 1,04) року, на цукровий діабет 2-го типу та при поєднанні його з остеоартрозом та 20 практично здорових осіб. Встановлено значуще підвищення вмісту цих цитокінів та наявність значних кореляційних зв'язків між ними та показниками вуглеводного обміну у досліджуваних хворих. Показано, що підвищення рівнів інтерлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлин- α в крові, їхня пряма взаємодія, а також зв'язок цих цитокінів з показниками вуглеводного обміну дають можливість припустити, що вони є додатковими показниками прогресування метаболічних змін та поглиблення інсулінорезистентності.

Ключові слова: *цукровий діабет 2-го типу, остеоартроз, цитокіни, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-1 β .*

Натепер у всьому світі збільшується захворюваність на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, який було визначено ВООЗ як неінфекційна епідемія. Кількість хворих на ЦД 2-го типу зростає в усіх без винятку країнах світу, найчастіше серед людей віком від 40 до 59 років. До того ж у 183 млн людей ЦД залишається недиагностованим [1, 2].

Незважаючи на гетерогенність ЦД 2-го типу його патогенез зумовлений поєднанням двох основних факторів: інсулінорезистентності (ІР) та дисфункції β -клітин підшлункової залози [3]. Розвитку ІР сприяють як генетичні фактори (дефект інсулінових рецепторів або пострецепторний ефект), так і зовнішні, до яких відносять: ожиріння, зниження об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті вазоконстрикції, котрі розвиваються внаслідок гіподинамії. ІР характеризується порушенням системи внутрішньоклітинної передачі сигналу від рецептора до кінцевих субстратів сигнального шляху дії гормону [4]. Було також відмічено, що при поєднанні ЦД 2-го типу з

основними компонентами метаболічного синдрому, а саме: дисліпідемією, гіперурікемією та артеріальною гіпертензією, частота виявлення ІР досягає 95 % [5], що може свідчити про те, що ІР є дійсно рушійним механізмом розвитку метаболічного синдрому, до складу якого входить і ЦД 2-го типу. Зниження чутливості до інсуліну жирової, м'язової та печінкової тканин є провідними чинниками розвитку клінічних проявів ІР: гіперінсулінемії, ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії. Також у розвитку ЦД 2-го типу визначається роль системного запалення. Хронічне підгостре запалення в органах-мішенях, у тому числі в підшлунковій залозі та жировій тканині, є ключовим ланцюгом у патогенезі ЦД 2-го типу, який маніфестує у разі неспроможності контррегуляторних механізмів організму ефективно нейтралізувати місцеву та системну запальну реакцію на зовнішні фактори [6]. Накопичуються дані про провідну роль запальних медіаторів у розвитку та прогресуванні остеоартрозу [7]. Одними з таких медіаторів є цитокіни [8, 9].

© М.О. Олійник, 2015

Останні справляють різноманітні біологічні ефекти, одним з основних є забезпечення адекватної імунної відповіді шляхом взаємозв'язку між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом [10]. Важливе значення у розвитку як остеоартрозу, так і ЦД 2-го типу мають інтерлейкін-1 β (IL-1 β) та фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) [11]. Враховуючи той факт, що ЦД 2-го типу та остеоартроз мають спільні патогенетичні фактори, які спричинюють їх розвиток і прогресування, можливе їхнє ініціювання та потенціювання один одного. Ретельне дослідження участі цитокінів у патогенезі ЦД 2-го типу та остеоартрозу є перспективним напрямком.

Мета роботи – вивчення взаємозв'язків між плазматичною концентрацією IL-1 β та ФНП- α та оцінка їхнього впливу на вуглеводний обмін у хворих на ЦД 2-го типу та при поєднанні його з остеоартрозом.

Матеріал і методи. В умовах ендокринологічного та ревматологічного відділень КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» (м. Харків) було обстежено 48 хворих (15 чоловіків та 33 жінки) середнім віком (55,91 \pm 1,04) року. Хворі були розподілені на дві групи: перша – 20 хворих з ЦД 2-го типу; друга – 28 хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з остеоартрозом. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Для всіх хворих обстеження включало вимірювання антропометричних показників: зріст, маса тіла, окружність талії та стегон; обчислення індексу маси тіла (ІМТ = маса (кг) / зріст² (м²) та співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС).

Верифікацію патологічних станів здійснювали згідно з класифікацією МКХ-10 та даними ВООЗ. Верифікацію діагнозу ЦД 2-го типу проводили на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2-го типу (2012). Визначали стан вуглеводного обміну: досліджували рівень глюкози в сироватці крові натще (ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) глюкозооксидантним методом за допомогою набору «Діабет-тест» (Росія), концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним сендвіч-методом з використанням

набору реактивів «DRG» (Німеччина). Розраховували НОМА-ІР (Homeostasis model assessment), що є критерієм ІР, за формулою

$$\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Діагноз остеоартроз колінних суглобів встановлювали на основі діагностичних критеріїв АСР (1991) [12]. Проводили клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Дослідження суглобів полягало в огляді, пальпації, об'єктивній оцінці болю у спокої та при рухах за ВАШ. Рентгенологічне обстеження виконували за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіакон-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії остеоартрозу оцінювали відповідно до класифікації J.H. Kellgren та J.S. Lawrens.

Рівень IL-1 β та ФНП- α визначали імунферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів «Protein Contour» (Росія).

Статистична обробка результатів досліджень включала попередню обробку даних, видалення викидів (застосовували критерій Тьюкі), перевірку нормальності розподілів досліджуваних показників (застосовували критерій Шапіро-Уїлка). Більшість з кількісних показників не мала нормального розподілу, тому як описові статистичні характеристики використовували як параметричні, так і непараметричні статистики: для опису центральних тенденцій обраховували вибіркові середні та медіани, для опису розкиду значень – стандартні похибки середнього і квартилі. Для перевірки значущості розбіжностей значень кількісних показників у групах використовували непараметричний дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса з подальшими попарними порівняннями груп за допомогою двовибіркового критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні на множинність порівнянь. Силу взаємозалежності між IL-1 β , ФНП- α та показниками вуглеводного обміну оцінювали методами кореляційного аналізу, а саме: обчислювали рангові кореляції Спірмена (r). Всі обчислення проводилися за довірчої ймовірності 95 %.

Результати та їх обговорення. Середній вік пацієнтів з ЦД 2-го типу становив (52,15 \pm 1,52) року, хворих з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та остеоартрозом – (58,61 \pm 1,20) року (табл. 1). Середня тривалість ЦД 2-го типу у хворих першої групи становила (8,10 \pm 0,87) ро-

Таблиця 1. Антропометричні показники у досліджуваних хворих

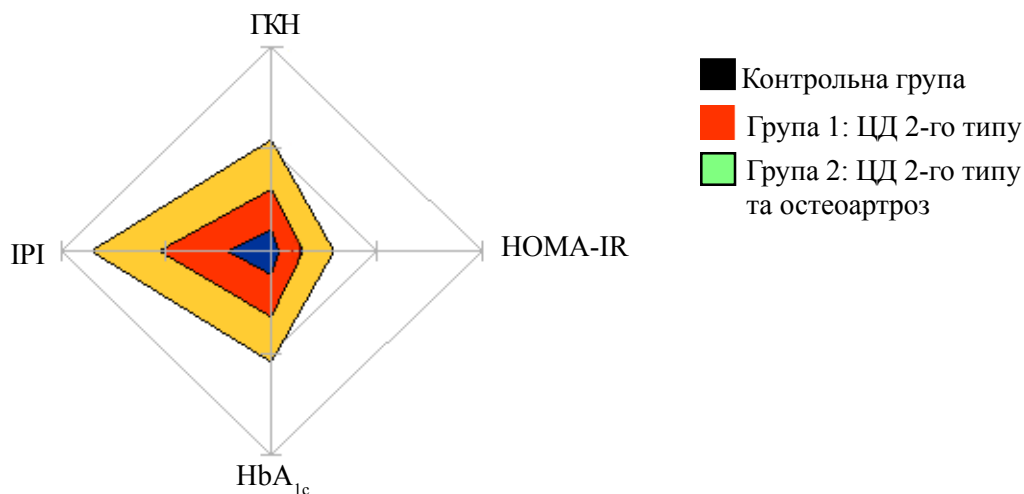
Показник	Статист. показник	Контроль (n=20)	ЦД 2-го типу (n=20)	ОА + ЦД 2-го типу (n=28)
Вік, років	M±m	53,25±1,68	52,15±1,52	58,61±1,20
	Me [LQ; UQ]	56,0 [46,0; 58,5]	52,0 [46,0; 57,0]	61,0 [52,5; 65,0]
Маса, кг	M±m	68,25±1,55	75,60±2,34	70,50±1,59
	Me [LQ; UQ]	66,5 [63,5; 71,5]	73,5 [67,0; 86,0]	69,5 [64,0; 76,0]
Зріст, м	M±m	1,69±0,02	1,71±0,03	1,65±0,01
	Me [LQ; UQ]	1,7 [1,6; 1,7]	1,7 [1,6; 1,8]	1,6 [1,6; 1,7]
ІМТ, кг/м ²	M±m	23,86±0,18	25,93±0,37	25,90±0,31
	Me [LQ; UQ]	24,0 [23,0; 24,6]	26,2 [25,0; 26,5]	26,5 [24,6; 27,0]
ОТ/ОС	M±m	0,79±0,01	0,83±0,02	0,84±0,01
	Me [LQ; UQ]	0,8 [0,8; 0,8]	0,8 [0,8; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]
Тривалість ЦД 2-го типу, років	M±m	–	8,10±0,87	9,86±0,97
	Me [LQ; UQ]	–	8,5 [5,5; 10,5]	10,0 [5,5; 14,0]

Примітка. n – кількість спостережень; M – вибіркове середнє; m – стандартна похибка середнього; Me – медіана; LQ – нижній кватиль; UQ – верхній кватиль.

ку, у хворих другої групи – (9,86±0,97) року. За антропометричними показниками між усіма групами не було виявлено значущих відмінностей, але у хворих з поєднаним перебігом остеоартрозу та ЦД 2-го типу було відмічено перевищення ОТ/ОС по відношенню до показника контрольної групи (K-WH (3,89)=14,027, p<0,05; M-W Z=-3,642, p<0,05). Також було виявлено статистично значущі відмінності за статевим складом між групами ($\chi^2=9,167$; p<0,05), у групі з поєднаним перебігом остеоартрозу та ЦД 2-го типу переважали жінки, на відміну від групи хворих з ЦД 2-го типу. Крім того, тривалість ЦД 2-го типу у хворих з коморбідною патологією перевищувала аналогічну у хворих з ізольованим

перебігом ЦД 2-го типу (Wilcoxon Z=2,232; p<0,05), що співпадає з даними літератури стосовно впливу ІР на розвиток остеоартрозу.

У хворих обох досліджуваних груп спостерігалось значне підвищення рівня ГКН та HbA_{1c} відносно показників контрольної групи (p<0,05). При порівнянні показників вуглеводного обміну у групах з ЦД 2-го типу відмічена тенденція до збільшення рівня ГКН та HbA_{1c} у хворих з коморбідною патологією (p<0,05). Зниження чутливості тканин до інсуліну за критерієм НОМА-ІР спостерігалось у 100 % хворих досліджуваних груп (p<0,05). У хворих на ЦД 2-го типу обох груп мало місце значуще підвищення рівня ІРІ більш ніж у 3 рази відносно контролю (p<0,05), рисунок.



Сітчаста діаграма показників вуглеводного обміну у хворих досліджуваних груп

Тісні кореляційні зв'язки між усіма показниками вуглеводного обміну було виявлено у всіх хворих на ЦД 2-го типу.

При оцінюванні рівня цитокінів у досліджуваних групах було виявлено значне підвищення рівня ФНП- α та ІЛ-1 β в групах хворих у порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$), табл. 2. Треба зазначити, що рівні ІЛ-1 β та ФНП- α у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та остеоартрозу були значущо вище, ніж у хворих на ізольований ЦД 2-го типу, це може свідчити про високу активність цитокінів у цих хворих, що викликано наявністю запального процесу в суглобі.

$r=0,69$; $p < 0,05$), але у групі з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та остеоартрозу цей зв'язок був міцнішим.

Висновки

1. У хворих на ізольований цукровий діабет 2-го типу відмічаються зміни показників вуглеводного обміну, підвищення рівня інтерлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлин- α .

2. У хворих на цукровий діабет 2-го типу у поєднанні з остеоартрозом відмічається значне підвищення рівнів цитокінів на тлі порушення вуглеводного обміну. Можна припустити, що у цих хворих підвищення рівнів ін-

Таблиця 2. Рівень цитокінів у досліджуваних хворих

Показник	Статист. показник	Контроль (n=20)	ЦД 2-го типу (n=20)	ОА + ЦД 2-го типу (n=28)
ІЛ-1 β , пг/мл	M \pm m	28,80 \pm 1,63	51,95 \pm 1,69*	61,75 \pm 2,06* ^o
	Me [LQ; UQ]	29,5 [23,0; 35,0]	51,0 [49,0; 52,0]	59,0 [52,5; 70,5]
ФНП- α , пг/мл	M \pm m	23,10 \pm 1,62	45,30 \pm 1,69*	73,54 \pm 1,65* ^o
	Me [LQ; UQ]	23,0 [16,5; 28,5]	46,0 [39,5; 49,0]	74,5 [67,0; 79,5]

Примітка. $p < 0,05$; достовірна різниця у порівнянні з показником: * контрольної групи, ^o хворих на ЦД 2-го типу.

В групі хворих на ЦД 2-го типу було виявлено кореляційний зв'язок між рівнями цитокінів та показниками вуглеводного обміну, а саме: між рівнями ІЛ-1 β та ГКН ($r=0,67$; $p < 0,05$), рівнем HbA_{1c} ($r=0,68$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r=0,59$; $p < 0,05$) та між рівнями ФНП- α та HbA_{1c} ($r=0,47$; $p < 0,05$). У групі хворих з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та остеоартрозу виявлена більш виражена кореляційна залежність між рівнем ІЛ-1 β та ГКН ($r=0,60$; $p < 0,05$), ІРІ ($r=0,49$; $p < 0,05$), рівнем HbA_{1c} ($r=0,50$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r=0,69$; $p < 0,05$), а також значущий кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- α та ГКН ($r=0,71$; $p < 0,05$), ІРІ ($r=0,50$; $p < 0,05$), рівнем HbA_{1c} ($r=0,60$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r=0,74$; $p < 0,05$). Позитивна кореляція між рівнями ІЛ-1 β та ФНП- α відмічалась у хворих обох досліджуваних груп (перша група – $r=0,51$; $p < 0,05$, та друга група –

терлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлин- α є додатковим показником прогресування метаболічних змін та поглиблення інсулінорезистентності.

3. Значущі кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та рівнями цитокінів у хворих обох груп можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих чинників у прогресуванні цукрового діабету 2-го типу, що поглиблюється при наявності захворювань, пов'язаних з запальним процесом, а саме остеоартрозу.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним напрямком є ретельне дослідження участі гормонів жирової тканини з різним спектром дії в патогенезі цукрового діабету 2-го типу та при поєднанні його з іншою віковою патологією. Вивчення динаміки цих показників дасть змогу оптимізувати відповідні діагностичні стратегії.

Список літератури

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. – [5th ed.] – Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2011. – 137 p.
2. Эндокринология : руководство для врачей / [под ред. заслуж. врача РФ, заслуж. работника высшей школы РФ проф. В. В. Потемкина]. – М. : Мед. информ. агентство, 2013. – 776 с.

3. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in human with type 2 diabetes mellitus / A. E. Butler, J. Jonson, S. Banner-Weir [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – V. 358. – P. 1192–1198.
4. *Nadeau K.* A boost to the study of insulin secretion in children and adolescents / K. Nadeau, P. S. Zeitler // *J. Pediatr*. – 2008. – May, v. 152 (5). – P. 603–604.
5. *Паньків В. І.* Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому / В. І. Паньків // *Практична ангіологія*. – 2012. – № 5–6 (55). – С. 24–28.
6. *Kolb H.* The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation / H. Kolb, T. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia*. – 2010. – Jan., v. 53 (1). – P. 10–20.
7. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu, C. Ding // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2015. – V. 23, № 1. – P. 22–30.
8. *Балабанова Р. М.* Роль інтерлейкіна-1 при остеоартрози і можливості його блокування / Р. М. Балабанова // *Совр. ревматологія*. – 2011. – № 1. – С. 58–62.
9. *Roman-Blas J. A.* Modulation of TGF-beta signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes / J. A. Roman-Blas, D. G. Stokes, S. A. Jimenez // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2007. – № 6. – P. 27.
10. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis. A Pilot study / C. Thomas Vangsness, Wendy S. Burke, Steven J. Narvy [et al.] // *Bulletin of the NYU hospital of Joint Diseases*. – 2011. – № 69 (2). – P. 122–127.
11. *Симбирцев А. С.* Цитокини в патогенезі інфекційних і неінфекційних захворювань людини / А. С. Симбирцев // *Медицинський академічний журнал*. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–41.
12. *Коваленко В. М.* Остеоартроз. Практична настанова / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич. – [3-тє вид., доп., зі змінами]. – К. : МОПІОН, 2010. – 608 с.

М.А. Олейник

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ- α И ИНТЕРЛЕЙКИНА- 1β И ИХ ВЛИЯНИЕ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И ОСТЕОАРТРОЗА

Изучали взаимосвязи между концентрацией интерлейкина- 1β и фактора некроза опухолей- α и оценивали их влияние на углеводный обмен у больных сахарным диабетом 2-го типа и при сочетании его с остеоартрозом. Были обследованы 48 больных (15 мужчин и 33 женщины), средний возраст – $(55,91 \pm 1,04)$ года, с сахарным диабетом 2-го типа и при сочетании его с остеоартрозом и 20 практически здоровых лиц. Установлено значимое повышение содержания этих цитокинов и наличие значительных корреляционных связей между ними и показателями углеводного обмена у исследуемых больных. Показано, что повышение уровней интерлейкина- 1β и фактора некроза опухолей- α в крови, их прямое взаимодействие, а также связь этих цитокинов с показателями углеводного обмена дают возможность предположить, что они являются дополнительными показателями прогрессирования метаболических изменений и усугубления инсулинорезистентности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, остеоартроз, цитокины, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин- 1β .

М.О. Олійник

THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR NECROSIS FACTOR- α AND INTERLEUKIN- 1β AND THEIR EFFECT ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH THE COMBINED COURSE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OSTEOARTHRITIS

The relationships between the concentration of interleukin- 1β and tumor necrosis factor- α , and assess their impact on carbohydrate metabolism have been studied in patients with type 2 diabetes mellitus and its combination with osteoarthritis. 48 patients (15 men and 33 women), mean age – $(55,91 \pm 1,04)$, with type 2 diabetes mellitus, and its combination with osteoarthritis and 20 healthy individuals were examined. The significant increase in the content of these cytokines and the presence of significant correlations between them and carbohydrate metabolism in the studied patients were determined. It is shown, that increased levels of interleukin- 1β and tumor necrosis factor- α in the blood, their direct interaction and the relationship of these cytokines with carbohydrate metabolism makes it possible to assume that they are additional indicators of the progression of metabolic changes and aggravation of the insulin resistance.

Key words: type 2 diabetes mellitus, osteoarthritis, cytokines, tumor necrosis factor- α , interleukin- 1β .

Поступила 25.01.15

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.233/.24-007.17-053.4-085.276:57.08

*А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко, Г.Р. Муратов, Н.В. Башкирова**Харьковский национальный медицинский университет***АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ**

Бронхолегочная дисплазия – одна из актуальных проблем педиатрии, значение которой выходит за пределы неонатологии: она рассматривается как хроническое обструктивное заболевание детей раннего возраста. Представлены данные исследований уровней интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α в индуцированной мокроте как маркеры персистенции хронического воспалительного процесса дыхательных путей, что позволяет оценить эффективность терапии и сроки отмены применения ингаляционных кортикостероидов.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, провоспалительные цитокины, ингаляционные кортикостероиды, хроническое воспаление.

Патология респираторного тракта находится на ведущих позициях в структуре заболеваемости детского населения. Анатомо-физиологические особенности бронхиального дерева определяют высокую частоту заболеваний с поражением мелких бронхов у детей раннего возраста и способствуют развитию бронхолегочной дисплазии (БЛД) [1–4]. Данное заболевание является важной причиной смертности и инвалидности детей раннего возраста. У 42 % детей с БЛД заболевание имеет хроническое течение с формированием отдаленных легочных последствий, таких как хронический бронхит, интерстициальный пневмонит, эмфизема легких, облитерирующий бронхиолит, рецидивирующий бронхит, пневмосклероз, бронхоэктазы [3, 5]. Морфологические изменения дыхательной системы при формировании БЛД характеризуются уменьшением диаметра бронхов, метаплазией бронхиального эпителия, гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры бронхиол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрацией, персистирующим интерстициаль-

ным отеком, интерстициальным фиброзом [3, 4, 6], т. е. данное заболевание представляет собой вариант хронического воспаления на фоне морфологически измененных структур бронхолегочной системы и характеризуется персистенцией хронического воспаления низкой интенсивности с активацией клеточного звена иммунитета [7–9]. Макрофаги и тучные клетки, присутствующие в тканях, где возникло воспаление, активируются и высвобождают различные медиаторы, цитокины и хемокины. Ключевая роль в реализации воспалительной реакции и в целом реакции первой линии иммунной защиты принадлежит интерлейкину-1 β (IL-1 β), интерлейкину-6, интерлейкину-12 и фактору некроза опухолей- α (ФНО- α) [2, 6]. Подтверждением этого являются высокие концентрации провоспалительных цитокинов (прежде всего интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-12 и фактора некроза опухолей- α) в сыворотке крови больных БЛД. Однако данные, касающиеся уровней активности указанных цитокинов в индуцированной мокроте, учитывая постнатальное развитие брон-

© А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко, Г.Р. Муратов, Н.В. Башкирова, 2015

холегочной системы, отсутствуют. Кроме того, длительная циркуляция и гиперпродукция цитокинов имеет неблагоприятное прогностическое значение. В настоящее время одной из важнейших проблем детской пульмонологии является поиск путей, которые позволят затормозить прогрессирование хронического заболевания легких.

БЛД является крайне трудно поддающимся профилактике и лечению заболеванием. Одним из важных патогенетических альтернативных направлений лечения БЛД у детей является назначение ингаляционных кортикостероидов с противовоспалительной целью. В связи с этим клинический интерес представляет исследование уровней провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте в целях оценки эффективности терапии и сроков отмены ингаляционных кортикостероидов у детей с БЛД.

Цель работы – изучить уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в индуцированной мокроте у детей с бронхолегочной дисплазией для анализа эффективности и сроков отмены ингаляционных кортикостероидов.

Материал и методы. Исследование проводилось на кафедре педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета (заведующая кафедрой – д-р мед. наук, профессор А.С. Сенаторова) на базе Областного центра диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии у детей Харьковской областной детской больницы (главный врач – канд. мед. наук, доцент Г.Р. Муратов, руководитель центра – канд. мед. наук, ассистент О.Л. Логвинова).

Обследовано 58 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, у 44 из которых диагностирована классическая форма БЛД (1-я группа), у 14 – БЛД доношенных (2-я группа). Группу сравнения составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста, которые не имели жалоб, клинических признаков, анамнестических данных, свидетельствующих о наличии какого-либо хронического заболевания. Диагноз бронхолегочная дисплазия был установлен согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Забор 0,5 мл индуцированной мокроты проводили натошак после ингаляции физиологического раствора. Уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в индуцированной мокроте изучали методом

иммуноферментного анализа с помощью стандартного набора для количественного определения фирмы «Bender Medsystems» (США). Указанные провоспалительные цитокины изучали дважды: до начала применения ингаляционного кортиростероида будесонида (пульмикорта) в дозе 400 мкг/сут через компрессионный небулайзер и через 3 месяца от начала лечения. Информированное согласие родители детей подписывали до начала исследования. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 7.0. При оценке различий средних для признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовали критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Результаты считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты. В индуцированной мокроте детей с различными формами БЛД по сравнению с контролем отмечалось достоверное повышение уровней ФНО- α и ИЛ-1 β (таблица).

При проведении дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса статистических характеристик указанных цитокинов у детей с БЛД было выяснено, что критерий Краскела–Уоллиса высокозначимый для уровня как ИЛ-1 β , так и ФНО- α . При оценке попарного сравнения установлено, что U-критерий Манна–Уитни незначимый. Данный факт дает право утверждать, что статистические характеристики соответствующих показателей различных групп статистически не различаются между собой, а уровень активности исследованных уровней провоспалительных цитокинов достоверно повышен по сравнению с контролем и не зависит от принадлежности ребенка с БЛД к той или иной группе.

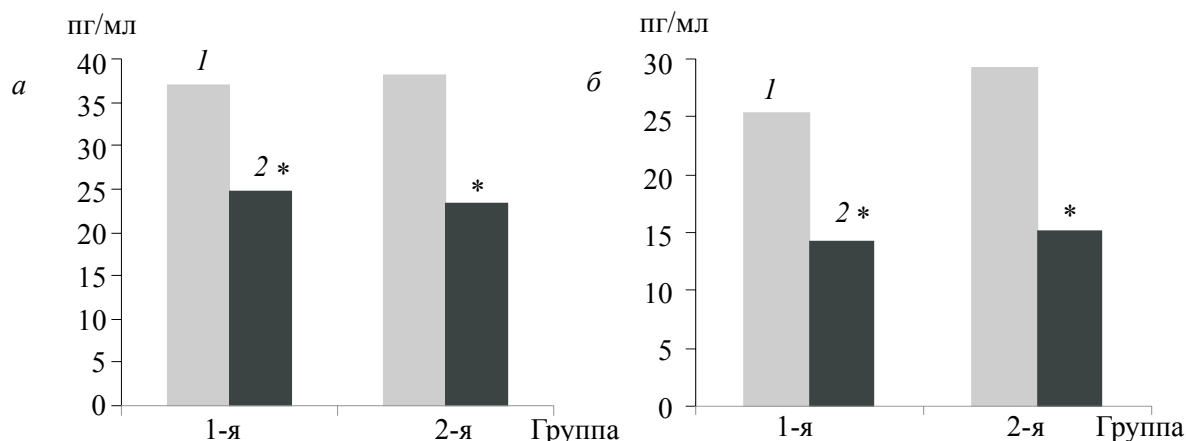
При исследовании уровней ИЛ-1 β и ФНО- α в индуцированной мокроте через 3 месяца после начала применения ингаляционных кортикостероидов было установлено достоверное снижение содержания указанных провоспалительных цитокинов у детей обеих групп: $(72,3 \pm 4,9) \%$; $F=63,4$; $p < 0,001$; $(89,2 \pm 3,4) \%$; $F=70,3$; $p < 0,001$ соответственно, что дало основание постепенно снижать дозу и прекращать введение препарата (рисунок).

Отсутствие статистически значимых различий уровня ИЛ-1 β и ФНО- α у детей с раз-

Статистические характеристики активности ФНО- α и ИЛ-1 β в индуцированной мокроте у детей с БЛД

Показатель	Статистическая характеристика	Контроль	1-я группа	2-я группа
ФНО- α , пг/мл	Me	25,75	36,96	38,13
	Lq	24,04	33,86	35,95
	Uq	28,34	43,65	48,75
	p_k	0,0000	0,0000	0,0000
	KW	H=29,02; p=0,0000		
	MW	$p_{1-2}=0,3341$; $p_{1-3}=0,4547$; $p_{2-3}=0,1656$		
ИЛ-1 β , пг/мл	Me	17,47	25,40	29,20
	Lq	16,09	21,72	24,48
	Uq	19,77	32,53	35,63
	p_k	0,0000	0,0000	0,0000
	KW	H=22,62; p=0,0000		
	MW	$p_{1-2}=0,7007$; $p_{1-3}=0,1969$; $p_{2-3}=0,6558$		

Примечание. p_k – уровень статистической значимости различий при сравнении с контролем; KW – дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса; MW – статистический метод попарного сравнения Манна–Уитни.



Уровень ФНО- α (а) и ИЛ-1 β (б) в индуцированной мокроте у детей с БЛД до лечения ингаляционными кортикостероидами (1) и в динамике через 3 месяца терапии (2): * $p \leq 0,05$

личными формами БЛД подчеркивает, что БЛД – это хронический процесс, обусловленный морфологическими изменениями бронхолегочной системы, на которые наслаивается хронический воспалительный процесс. Именно хроническое воспаление бронхоальвеолярной системы становится поводом к миграции нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, моноцитов, Т- и В-лимфоцитов в очаг воспаления.

Выводы

1. Бронхолегочная дисплазия представляет собой вариант хронического заболевания на фоне морфологически измененных струк-

тур бронхолегочной системы, характеризующегося персистенцией хронического воспаления дыхательных путей.

2. Назначение ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхолегочной дисплазией приводит к уменьшению проявлений воспалительного процесса дыхательных путей.

3. По уровням провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте (интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α) можно оценить эффективность назначения противовоспалительной терапии и определить сроки отмены ингаляционных кортикостероидов.

Перспективы дальнейших исследований. Перспективным является исследование

уровней провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте у детей с бронхолегочной дисплазией в целях изучения патогенетических механизмов развития и прогрессиро-

вания заболевания, что послужит основой для разработки новых направлений в терапии бронхолегочной дисплазии (антицитокиновой, противовоспалительной терапии).

Список литературы

1. Давыдова И. В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.08 «Педиатрия» / И. В. Давыдова. – М., 2010. – 47 с.
2. Козарезов С. Н. Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (часть 2) / С. Н. Козарезов // Медицинский журнал. – 2007. – № 4.
3. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией : руководство для практикующих врачей / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко. – М., 2010. – 151 с.
4. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Е. А. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86 (4). – С. 35–42.
5. Бронхолегочная дисплазия у детей / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Л. Н. Черненко, Г. Р. Муратов // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (16). – Березень. – С. 36–38.
6. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Г. Р. Муратов [и др.] // Современная педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 105–112.
7. Биковська О. А. Роль цитокінів та судинного ендотеліального фактора росту у патогенезі бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей / О. А. Биковська // Перинатологія і педиатрія. – 2010. – № 1 (41). – С. 19–23.
8. Dooy D. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates / D. Dooy, J. Mahieu, H. P. Bever // Eur. J. Pediatr. – 2001. – № 160. – P. 457–463.
9. Ryan R. M. Inflammatory mediators in the immunobiology of bronchopulmonary dysplasia / R. M. Ryan, Q. Ahmed, S. Lakshminrusimha // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2008. – № 34 (2). – P. 174–190.

Г.С. Сенаторова, Л.М. Черненко, Г.Р. Муратов, Н.В. Башкірова

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Бронхолегенева дисплазія – одна з актуальних проблем педіатрії, значення якої виходить за межі неонатології: вона розглядається як хронічне обструктивне захворювання дітей раннього віку. Подано дані дослідження рівнів інтерлейкіну-1 β і фактора некрозу пухлин- α в індукованій мокроті як маркери персистенції хронічного запального процесу дихальних шляхів, що дозволяє оцінити ефективність терапії та терміни відміни застосування інгаляційних кортикостероїдів.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, прозапальні цитокіни, інгаляційні кортикостероїди, хронічне запалення.

G.S. Senatorova, L.M. Chernenko, G.R. Muratov, N.V. Bashkirova

ANALYSES OF EFFICACY OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY AT CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Bronchopulmonary dysplasia – one of the urgent problems of Pediatrics, the value of which is outside of neonatology: it is regarded as chronic obstructive pulmonary disease in young children. Data from studies in interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in induced sputum have been presented as markers of persistent chronic inflammatory airway which allows to evaluate the effectiveness of therapy and possible withdrawal of inhaled corticosteroids.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, proinflammatory cytokines, inhaled corticosteroids, chronic inflammation.

Поступила 17.02.15

УДК 616.248-053.2/.5:612.017

В.Г. Чернуский, О.Л. Говаленкова, А.В. Летьго, Т.В. Евдокимова

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

В работе изложены концептуальные взгляды на иммунопатологические механизмы при различных клинических формах бронхиальной астмы у детей. Обсуждена роль аллергических реакций I, II, III и IV типов и их взаимодействие в развитии и поддержании хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе при данном заболевании.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, иммунопатологические механизмы, аллергические реакции, дети.*

Бронхиальную астму (БА) большинство исследователей относят к аллергическим заболеваниям, в основе которых, как правило, лежат иммунопатологические механизмы. Их сущность при БА все еще остается предметом исследований. Простая реакция антиген–антитело не отображает всех сложностей формирования ответа иммунной системы на антигенный раздражитель при различных клинических вариантах БА у детей [1–5].

Астматическая реакция – сложный процесс, в котором принимают участие не только иммунологические, но и неиммунологические механизмы. Ответ организма на антигенное действие определяется иммунной системой, основным звеном которой включает взаимодействие 3 типов клеток: Т- и В-лимфоцитов и макрофагов. Проявляется ответ в виде развития клеточных и гуморальных реакций, однако их разделение на клеточные и гуморальные не совсем правомочно, поскольку иммунный ответ – это единый процесс, который состоит из различных клеточных элементов в зависимости от вида антигена, с обязательным участием как специфических антител, так и других гуморальных факторов (цитокины, комплемент, медиаторы и др.). В клеточных реакциях участвуют и постоянно взаимодействуют различные виды клеточных форм, как циркулирующих в крови и лимфе (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, тромбоциты и др.), так и

фиксированных (эндотелий, эпителий, фибробласты и др.). Все эти клеточные элементы взаимодействуют, могут быть признаны иммунокомпетентными. Степень их участия определяется видом антигена, путем попадания в организм, кратностью и длительностью его действия. Большое значение имеет стабильность функционального состояния иммунной системы, элементы которой взаимозаменяемы, благодаря чему обеспечивается саморегуляция нарушений, которые возникли. Обязательно участвуют и другие системы организма – нервная, эндокринная [6–10].

Под влиянием антигенного (аллергенного) действия в организме ребенка развивается состояние сенсибилизации, которое выражается в виде появления клеток, чувствительных к этому аллергену, или накопления антител (IgE, IgG, IgM), специфических к нему. Это первичный ответ. Состояние сенсибилизации – это не болезнь, оно может быть скрытым и его никогда не обнаружат, если не будет повторного контакта с аллергеном. При новом воздействии аллергена развивается вторичный ответ – аллергическая реакция, которая лежит в основе любого аллергического заболевания, в том числе и БА. Достаточно четко доказана связь между клиническим течением БА и действием различных аллергенов (неинфекционных и инфекционных), на основании чего выделяют атопическую, или неинфекционную, и инфекционно-аллерги-

© В.Г. Чернуский, О.Л. Говаленкова, А.В. Летьго, Т.В. Евдокимова, 2015

ческую, или инфекционно-зависимую БА. Иногда их называли экзогенной и эндогенной БА. Исходя из деления всех аллергических реакций на немедленные и замедленные типы, atopическую БА часто относили к аллергическим реакциям гиперчувствительности немедленного типа, инфекционно-зависимую БА – к аллергическим реакциям гиперчувствительности замедленного типа. Это разделение слишком упрощено и предусматривает в основном временные различия [9, 11–13].

Yell и Coombs (1962) предложили классификацию аллергических реакций в зависимости от характера тканевых повреждений, выделяя реакции:

- анафилактические;
- цитотоксические;
- иммунокомплексные;
- замедленного типа.

Все эти типы реакций имеют определенные различия в механизмах, которые зависят от химической структуры аллергена, пути поступления его в организм, кратности действия, интенсивности состояния сенсибилизации, обусловленной первичным ответом организма на аллерген [2–4].

I тип – анафилактические реакции. При сенсибилизации специфические IgE фиксируются на тучных клетках и базофилах. Вторичное попадание аллергена замыкает два рецептора на сенсибилизированных клетках, происходит активация клеточных метаболических процессов и дегрануляция – выброс биологически активных веществ (БАВ): гистамина, серотонина, гепарина и др. Дегрануляция – это не повреждение клетки, а секреторный процесс. БАВ вызывают аллергические реакции немедленного типа, которые проявляются в виде бронхоспазма, вазодилатации и клеточной инфильтрации.

II тип – цитотоксические реакции. Они обусловлены антителами, которые, реагируя с антигеном на поверхности клетки в присутствии компонентов системы комплемента, вызывают повреждение мембраны и лизис клетки. Этот вид аллергии при БА практически не имеет места, он определяет такие аллергические реакции, как тромбоцитопения, анемия, лейкопения (агранулоцитоз), болезнь Рейно и др.

III тип – иммунокомплексные реакции. ЦИК действуют на многие клетки благодаря

наличию на их мембранах Fc-рецепторов. Происходит активация ферментов, агрегация клеток, фагоцитоз, клеточная инфильтрация. Привлекаются также компоненты комплемента (C3a, C3b, C5a), что сочетается с активацией тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов, продукцией цитокинов – эозинхемотаксического фактора, тромбоцитарного фактора и выбросом БАВ. Все это вызывает повреждение сосудистой стенки, тромбоз сосудов, некроз тканей и развитие аллергического воспаления [2, 14].

IV тип – реакции гиперчувствительности замедленного типа, которые развиваются через 24–48 часов после повторного воздействия аллергена на сенсибилизированные Т-лимфоциты, в результате чего происходит выделение медиаторов – лимфокинов (цитокинов), привлекающих в зону аллергической реакции эффекторные клетки. Развиваются клеточная инфильтрация и аллергическая воспалительная реакция [5, 9, 11].

Такое деление на типы аллергических реакций является условным. Можно говорить о превалировании того или иного типа, но при БА развивается сочетание I, III и IV типов, которые усиливают друг друга. Обычно считают, что только IgE ответственный за формирование atopической БА, но и другие Ig – IgG и IgM, особенно IgG₄, участвуют в образовании ЦИК и реализации БА.

Аллергические реакции немедленного типа могут иметь двухфазный характер. Реакция ранней фазы развивается через несколько минут после контакта с аллергеном, достаточно быстро утихает, но через 4–5 часов появляется вновь, имея иммунокомплексный тип. Это так называемая реакция поздней фазы. Чем больше доза аллергена, тем чаще развивается реакция поздней фазы. Ее механизм состоит в следующем. При дегрануляции тучных клеток выделяются БАВ (гистамин и др.), привлекающие в бронхи клетки: нейтрофилы, которые выделяют хемотаксические факторы, эозинофилы, продуцирующие главный основной белок и фактор активации тромбоцитов и др. В результате увеличивается клеточная инфильтрация, нарушается активность реснитчатого эпителия, ухудшается выделение слизи, происходит усиление чувствительности бронхов к раздражителям, наступает закупорка бронхов. Как

видим, в основе всех типов аллергических реакций лежат иммунологические механизмы, сущность которых ограничивается разнообразными клеточными взаимодействиями [3, 9, 12, 13].

Воспалительный процесс является результатом действия медиаторов и цитокинов, секретируемых как резидентными, так и инфильтрированными клетками. Каждый из медиаторов вызывает характерный воспалительный процесс. Комплекс этих медиаторов вызывает бронхоспазм, гиперсекрецию и отек слизистой оболочки бронхов, что характерно именно для обострения БА. Некоторые медиаторы оказывают специфический эффект, влияют на различные типы клеток. При наличии сенсибилизации антиген вызывает активацию специфических Т-лимфоцитов (Th_2), стимулирует синтез IgE В-клетками, а также через секрецию провоспалительных цитокинов привлекает к воспалительному процессу различные группы клеток. Сенсибилизированные Т-лимфоциты могут непосредственно усиливать рост, дифференцировку, активацию и выживание клеток, участвующих в воспалительной реакции, т. е. определяют провоспалительный эффект в бронхолегочной системе у данного контингента детей. В настоящее время известны два типа Т-лимфоцитов (Th_1 и Th_2). Они различаются по своему действию, антагонистические и ответственные за различные механизмы в иммунном ответе, существует их конкуренция. Оба типа этих клеток секретируют интерлейкин-3 (IL-3) и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Th_1 преимущественно продуцируют IL-2, который стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и синтез гамма-интерферона (TNF- γ), подавляет активацию В-лимфоцитов и синтез IgE, а также фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α). Эти цитокины ответственны за развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. Подтип Th_2 продуцирует и секретирует IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Действие Th_2 через эти цитокины В-лимфоцитов, тучные клетки и эозинофилы вызывает характерный для БА хронический аллергический воспалительный процесс. Считают, что они ответственны за развитие гиперчувствительности немедленного типа (тип I). У больных с атопией обнаруживают увеличение Th_2 -

лимфоцитов в периферической крови и дыхательных путях [1–3].

В отличие от Т-хелперов, большинство Т-лимфоцитов-супрессоров распознают эндогенные антигены, играя роль в ответе на внутриклеточную инфекцию и опухоли, при БА их функция обычно подавлена. При БА отмечается увеличение содержания Th_{17} , продуцирующих IL-17 и играющих важную роль в развитии аутоиммунного компонента при данном заболевании.

Резидентные клетки бронхиального дерева также способны выделять ряд цитокинов, которые могут иметь отношение к хронизации воспаления в дыхательных путях. Эпителий является источником интерлейкина-6, IL-8, GM-CSF, IL-18, TNF- α . Эндотелий производит IL-8, IL-5 и GM-CSF, а фибробласты – факторы роста тучных клеток, фактор стволовых клеток, GM-CSF и IL-8 [6–8]. В комплексе эти цитокины могут обеспечивать неиммунологический механизм усиления и поддержки воспалительной реакции.

При аллергическом процессе важную роль играют лейкотриены и простагландины, повышенный уровень которых возникает при усилении активности фосфолипазы-2, вызывает высвобождение арахидоновой кислоты. Из нее под влиянием циклооксигеназы образуются простагландины, способные влиять на β - и α -адренорецепторы клеток бронхолегочной системы. Другой фермент – липооксигеназа – переключает метаболизм арахидоновых кислот по липооксигеназному пути с образованием лейкотриенов, их источник – легочные макрофаги, решающим фактором могут быть иммунные комплексы, содержащие IgE. Среди лейкотриенов – ЛТВ-4 – хемоаттрактант, который влияет на нейтрофилы и эозинофилы и вызывает каскад воспалительных процессов. Комплекс ЛТС-4 и ЛТД-4 – это медленно реагирующая субстанция анафилаксии (MRS-A), она вызывает усиление секреции слизи, бронхоспазм и отек слизистой. Следует обратить внимание на то, что длительный бронхоспазм может вызвать развитие астматического статуса, который одновременно является стрессом и способствует выбросу надпочечниками кортизола, подавляющего активность фосфолипазы-2. Кроме того, бронхоспазм вызывает активацию механизмов инактивации лейкотриенов: арилсуль-

фатазы эозинофилов (антагонист MRS-A), пероксидазу, супероксидный анион, перекись водорода. Промежуточные продукты превращения арахидоновой кислоты в лейкотриены (HPGE и HETE) тормозят липооксигеназный и циклооксигеназный пути превращения арахидоновой кислоты в лейкотриены и простагландины [12, 13, 15].

Существует ряд иммунологических факторов, способствующих развитию БА:

1. Наследственность. Большое значение имеют Ig-гены, которые определяют интенсивность и характер иммунного ответа на антигенное действие, в том числе и способность к продукции реагинов – IgE.

2. Ослабление местных защитных механизмов, особенно после перенесенных инфекционных респираторных заболеваний. Это проявляется снижением уровня секреторного IgA, недостаточностью макрофагальной системы, нарушением целостности слизистой оболочки и цилиарного аппарата бронхиального дерева, что приводит к проникновению инфекционных возбудителей, пылевых и пылевых аллергенов.

3. Ослабление Т-супрессорного звена способствует гиперпродукции антител (IgA, IgG, IgM) и формированию ЦИК.

4. Длительное антигенное действие, имеющееся при частых заболеваниях респираторного тракта [1, 2, 4].

БА может быть вызвана не только аллергенами, но и нарушением баланса адренорецепторов. В 1968 г. Srentivanyi выдвинул теорию слабости β -адренергических рецепторов. Теория основана на открытии в 1948 г. Ahlquist двух типов рецепторов на клеточной мембране – α - и β -адренорецепторов, регулируемых автономной (вегетативной) нервной системой: α -парасимпатической, β -симпатической. Srentivanyi рассматривает БА, ринит и атопический дерматит не как иммунологические заболевания, а как состояния с нарушением равновесия в соотношении цикличности нуклеотидов и как слабость β -адренорецепторов, т. е. их дефектность.

Соотношение циклических нуклеотидов зависит от активности фермента аденилатциклазы, которая переводит аденинтрифосфат в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Другой фермент, гуанилатциклаза, переводит гуанинтрифосфат (ГТФ) в цикли-

ческий гуанинмонофосфат (цГМФ). Эти процессы сопровождаются активацией протеинкиназы, изменением проницаемости клеточных мембран, пролиферацией клеток.

Уровень циклических нуклеотидов регулируется активностью других ферментов катаболического ряда – фосфодиэстеразы, которая переводит нуклеотиды в линейные монофосфаты.

Аденилат и гуанилатциклазы входят в клеточные мембраны и в состав β - и α -адренорецепторов (АР), через которые происходит воздействие некоторых веществ: адреналина, простагландина E и гистамина (β -АР) и норадреналина, простагландина F, M-ацетилхолина и H_1 -гистамина (α -АР) – на тучные клетки. При слабости β -АР происходит изменение активности аденилатциклазы, уменьшается продукция цАМФ, изменяется соотношение цАМФ/цГМФ. Аналогичное действие оказывает также гиперреактивность α -АР. Они активизируются при различных инфекционных процессах, различных действиях (холод, стресс), раздражении парасимпатической нервной системы. Таким образом, любое нарушение равновесия в вегетативной нервной системе приводит к изменению в соотношении циклических нуклеотидов, что сопровождается повышением чувствительности рецепторов бронхов к медиаторам.

Иммунологические и особенно иммунопатологические сдвиги, вызванные воздействием инфекционных и неинфекционных аллергий, повышают уровень медиаторов, длительное воздействие которых ослабляет β -АР или активизирует α -АР. В этом заключается теория Srentivanyi, которая по сути является неиммунологической, но иммунологические механизмы запускают нарушения в системах адренорецепторов, а нервные, психические и физические факторы играют второстепенную роль. Главными остаются иммунопатологические механизмы. Все эти данные свидетельствуют о том, что в патогенезе БА очень тесно взаимодействуют иммунологические и неиммунологические механизмы.

Многие неспецифические раздражители (дым, химические соединения, пыль, холод, воздух и др.) могут провоцировать бронхоспазм путем активации сенсорных рецепторов в дыхательных путях. Это физиоло-

гически защитный механизм, имеющийся у практически здоровых лиц, но он особенно усилен у детей, больных БА.

Выявлены комплексность иннервации дыхательных путей и наличие не только адренергических и холинергических механизмов регуляции, но и других путей нервной регуляции. В процессе развития БА возможны расстройства нейрогенного контроля дыхательных путей. Отмечен выброс нейропептидов: субстанция P (SP), нейрокинин A, нейрокинин B (NKB), пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP) и вазоактивный интестинальный пептид (VIP). Раздражающие вещества стимулируют сенсорные нервы, в частности окончания немиелинизированных сенсорных C-волокон, вызывают выброс нейропептидов, которые действуют на дыхательные пути. Нейропептиды имеют отношение к развитию многих характерных признаков обострения БА: гиперсекреции слизи, сокращению гладкой мускулатуры, протеканию плазмы, активации воспалительных клеток и адгезии. На поверхности клеток, содержащих рецепторы нейропептидов (эпителий бронхиального дерева, гладкая мускулатура, эндотелий), находится фермент нейтральная эндопептидаза (NEP) – энзим, расщепляющий и инактивирующий нейропептиды, уменьшая их концентрацию и модулируя ответ клеток-мишеней, т. е. включается механизм саморегуляции. Повышенный выброс нейропептидов и сниженная активность NEP имеют значение при обострениях БА [5, 9, 11].

Острую бронхоконстрикцию могут провоцировать физические нагрузки или стрессовые ситуации путем прямой (не через IgE) стимуляции высвобождения тучными клетками медиаторов. Ответом является действие этих медиаторов на гладкую мускулатуру, а не вазодилатация или формирование отека. Нейрогенные пептиды могут способствовать усилению ответа, увеличивая приток эффекторных клеток в воспалительном микроокружении. Характерной чертой БА является обратимость бронхиальной обструкции. У большинства детей, больных БА, гиперреактивность бронхиального дерева имеется даже при отсутствии симптомов астмы и после лечения противовоспалительными препаратами. Компонент гиперреактивности длится долго и является спонтанно плохо

обратимым. Он обусловлен измененной нервной регуляцией, что вызывает перманентные структурные и функциональные изменения клеток-резидентов в респираторном тракте.

У некоторых больных наступает необратимая обструкция бронхиального дерева. Она вызвана увеличением толщины стенки бронхов в результате воспалительных явлений, клеточной инфильтрации, отека, субэпителиального фиброза, закупорки отверстия бронхов экссудатом и слизью.

Нарушения иммунной системы при БА проявляются в виде:

- снижения числа и функционального состояния Т-лимфоцитов (ослабление чувствительности к ГКС, изменение соотношения субпопуляций Тх/Тс);
- дисфункции В-лимфоцитов (повышения количества В-клеток, дисиммуноглобулинемии, увеличения ЦИК, снижения естественных антител);
- повышения активности лизосомальных ферментов;
- дисфункции фагоцитирующих клеток (снижения или активации поглотительной активности, увеличения кислородозависимого метаболизма);
- наличия сенсibilизации клеток и роста уровня специфических антител;
- наличия процессов аутоиммунизации, обусловленной сходством антигенов микрофлоры дыхательных путей и легочной ткани;
- повышения уровня БАВ;
- цитотоксического действия цитокинов – сенсibilизированных Т-лимфоцитов;
- изменения клеточного взаимодействия.

В большинстве случаев выявляют снижение неспецифических реакций Т-лимфоцитов, дисфункцию В-клеток и фагоцитов, которые сочетаются с активацией ферментных систем. Многими авторами эти сдвиги рассматриваются как иммунодефицит, и на этом основании рекомендуют применение иммуностимулирующих препаратов. Однако кроме неспецифических сдвигов практически у всех больных выявляется усиление специфических реакций (клеточная сенсibilизация, повышенный уровень цитокинов, эффекторных клеток и антител к аллергенам) [3, 4, 10].

Следует отметить, что интенсивность специфического ответа на тот или иной аллерген определяется рядом факторов: с одной сторо-

ны, массивностью, кратностью и длительностью антигенного действия, с другой – состоянием иммунной системы, ее регулирующего звена, способностью иммунокомпетентных клеток ответить адекватно на антигенный стимул. Заключение о состоянии иммунной системы и наличии иммунодефицита в том или ином звене должно основываться на тщательном учете результатов иммунологического обследования больного с учетом показателей неспецифических и специфических реакций. По нашему мнению, истинные иммунодефициты встречаются очень редко. У детей, больных БА, имеет место вторичное иммунодефицитное состояние, имеющее закономерный, часто временный характер, что свидетельствует о способности иммунной системы к ответу на возникшие

раздражения (антиген, химические, физические воздействия, стрессовые ситуации). Как правило, они проявляются в виде изменения функционального состояния иммунокомпетентных клеток, переключения неспецифических реакций на специфические (синтез антител, клеточная сенсibilизация).

Таким образом, патогенез БА у детей формируется на основе иммунопатологических механизмов, усугубление которых коррелирует с тяжестью течения и является основой для повторных рецидивов заболевания. Следовательно, для терапевтической коррекции выявленных иммунологических нарушений должны использоваться методы иммунотерапии, которые позволяют дифференциально воздействовать на различные звенья иммунного ответа у данного контингента детей.

Список литературы

1. Баранов А. А. Детская аллергология : Руководство для врачей / А. А. Баранов, И. И. Баболкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 687 с.
2. Вершинина М. В. Бронхиальная астма / М. В. Вершинина // Современные подходы к диагностике и лечению. – М. : Феникс, 2007. – С. 47–53.
3. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 603 с.
4. Караулова А. В. Клиническая иммунология / А. В. Караулова. – М. : Медицина, 2002. – 651 с.
5. Чернушенко Е. Ф. Иммунные механизмы развития бронхиальной астмы / Е. Ф. Чернушенко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 4. – С. 45–48.
6. Медуницын Н. В. Цитокины и аллергия / Н. В. Медуницын // Иммунология. – 1999. – № 5. – С. 5–9.
7. Петров Р. В. Клиническая иммунология и аллергология : монография : в 3 т. / Р. В. Петров. – М. : Медицина, 1990. – Т. 3. – 367 с.
8. Пыцкий В. И. Аллергические заболевания : монография / В. И. Пыцкий, Н. В. Андрианова, А. В. Артомасова. – М. : Триада-Х, 1999. – 470 с.
9. Регеда М. С. Современные этиопатогенетические механизмы развития бронхиальной астмы / М. С. Регеда, Я. О. Тинков, И. Р. Яриш // Актуальные проблемы медицины, фармации и биологии. – 2008. – № 4. – С. 6–16.
10. Маянский Д. Н. Патогенез бронхиальной астмы / Д. Н. Маянский // Тер. архив. – 1995. – Т. 67, № 12. – С. 77–80.
11. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Б. И. Гельцер, Е. В. Маркелова, Е. В. Просекова, Е. А. Кочеткова // Тер. архив. – 2002. – № 11. – С. 94–99.
12. Failla M. Exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients / M. Failla, N. Crimi, C. Vancheri // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – V. 7, № 3. – P. 25–31.
13. Role of dendritic cells in the pathogenesis of asthma in children / D. B. Jiang, Y. D. Zhou, X. Q. Yang [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2004. – V. 42, № 7. – P. 520–523.
14. Variations in the C3, C3a receptor, and C5 genes affect susceptibility to bronchial asthma / K. Hasegawa, M. Tamari, C. Shao [et al.] // Hum. Genet. – 2009. – V. 115, № 4. – P. 295–301.
15. Spertini F. Allergo-immunology. 1. Eosinophiles: old knowledge... and new pathologies / F. Spertini // Rev. Med. Suisse. – 2005. – V. 1, № 1. – P. 10–14.

В.Г. Чернуський, О.Л. Говаленкова, Г.В. Лetyаго, Т.В. Євдокимова

**КОНЦЕПЦІЯ РОЗВИТКУ ІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ
У ДІТЕЙ**

У роботі викладено концептуальні погляди на імунопатологічні механізми при різних клінічних формах бронхіальної астми у дітей. Обміркована роль алергічних реакцій I, II, III та IV типів та їхня взаємодія в розвитку і підтримуванні хронічного алергічного запалення в бронхолегеневій системі при даному захворюванні.

Ключові слова: бронхіальна астма, імунопатологічні механізми, алергічні реакції, діти.

V.G. Chernusky, O.L. Govalenkova, A.V. Letyago, T.V. Evdokimova

**CONCEPTION OF IMMUNOPATHOLOGICAL MECHANISMS DEVELOPMENT IN CHILDREN
WITH BRONCHIAL ASTHMA**

The article deals with the conceptual views on immunopathological mechanisms in different clinical forms of bronchial asthma in children. The role of allergic reactions I, II, III and IV types and their interaction in the development and maintenance of chronic allergic inflammation in bronchopulmonary system in this disease have been discussed.

Key words: bronchial asthma, immunopathological mechanisms, allergic reactions, children.

Поступила 24.04.14

УДК 616.516.5-053.3-036:612.017.1

В.К. Шмулич, М.К. Урываева, В.И. Самсоненко, Л.А. Дзикевич,
Н.М. Дудулад, В.В. Старусева, О.В. Шмулич, К.А. Прокопенко*

*Харьковский национальный медицинский университет
КУОЗ «Городская детская поликлиника № 2», г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Представлены особенности диагностики атопического дерматита у детей раннего возраста, клинические варианты и иммунологические условия его возникновения, установлены причины преобладания пищевых триггеров в этиологическом спектре и значение элиминационной диеты для профилактики прогрессирования болезни. По выявленным клинико-иммунологическим особенностям атопического дерматита у детей раннего возраста подтверждается пищевой клинико-этиологический вариант болезни и объясняются причина рецидивирующего течения заболевания и частота присоединения бактериальной инфекции.

Ключевые слова: *атопический дерматит, клиника, диагностика, дети.*

Атопический дерматит является актуальной проблемой педиатрии и медицинской генетики. Статистика свидетельствует, что несмотря на совершенствование диагностики и лечения атопического дерматита количество больных не имеет тенденции к снижению. Это объясняется в основном сложностью патогенеза заболевания, который включает многообразие механизмов и этиологических факторов, недостаточно изученных [1–5].

В связи с этим уточнение клинических вариантов атопического дерматита, своевременность его диагностики и этиопатогенетического лечения является одной из важных в научно-практическом отношении проблем аллергологии [6–9].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических вариантов атопического дерматита у детей раннего возраста, наиболее вероятных причин и иммунологических условий его возникновения.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 26 детей грудного возраста. При этом 11 детей наблюдались в начальной стадии атопического дерматита, младенческая форма (1-я группа), остальные (15) – в стадии выраженных кожных проявлений, распространенная форма (2-я группа).

Все дети были подвергнуты иммунологическому обследованию. Количественное определение основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) проводили по стандартной методике радиальной иммунодиффузии по Манчини. У обследованных больных определяли показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета: абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов с использованием наборов производства ООО «Сорбент» (Россия, регистрационное удостоверение номер 29/24030301/1104-01).

Результаты и их обсуждение. Клинические особенности атопического дерматита у детей раннего возраста заключались в стадийности развития патологического процесса: эритема → папула → везикула → эрозия → корка → шелушение, а также в рецидивирующем характере заболевания и частоте присоединения вторичной инфекции.

Наиболее ранними и частыми симптомами поражения кожи в начальной стадии заболевания (1-я группа) являлись гиперемия кожи лица, сопровождающаяся отрубевидным шелушением. Вместе с этими симптомами наблюдался гнейс (себорейные чешуйки вокруг большого родничка), «молочный струп» – ограниченное покраснение

© В.К. Шмулич, М.К. Урываева, В.И. Самсоненко и др., 2015

кожи лица с появлением на ней корочек желтоватого цвета, упорные опрелости [индекс EASY составлял менее 20 баллов].

У детей 2-й группы заболевание имело характерные признаки: кожа гиперемирована и отечна, покрыта микровезикулами, наблюдались экссудация (мокнутие), корки, шелушение, трещины; наиболее частая локализация – область лица, за исключением носогубного треугольника. Кожные высыпания нередко распространялись на наружную поверхность верхних и нижних конечностей, локтевые и подколенные ямки, запястья, туловище, ягодицы. Субъективно беспокоил зуд кожных покровов различной интенсивности.

У детей 2-й группы преобладала распространенная форма атопического дерматита средней тяжести, при которой наблюдались множественные очаги поражения на коже с достаточно выраженной экссудацией или инфильтрацией (индекс EASY составлял 20–40 баллов).

О хронической фазе атопического дерматита свидетельствовало появление лихенификации, при которой последовательность кожных высыпаний представлялась следующим образом: папулы → шелушение → экскориации → лихенификация. У 7 детей клиническая картина атопического дерматита значительно варьировала в связи с присоединением вторичной инфекции. Так, развитие бактериальной инфекции (чаще всего стрепто-стафилококковой этиологии) характеризовалось появлением пустулезных элементов и серозно-гнойных корочек на поверхности очагов, при этом присоединялись симптомы общей интоксикации.

Изучив клинико-этиологические варианты атопического дерматита, мы отметили, что у большинства детей раннего возраста дебют атопического дерматита проявлялся аллергодерматозом алиментарного генеза, нередко в сочетании с воздействием лекарственных аллергенов. Отмечалась отчетливая связь возникновения кожных высыпаний с употреблением пищевых продуктов (коровье молоко, злаки, яйца, морепродукты, овощи и фрукты ярко-красной или оранжевой окраски). Положительная клиническая динамика, как правило, наблюдалась при назначении элиминационной диеты. По данным аллергологи-

ческого анамнеза были установлены признаки атопии у ближайших родственников детей.

В результате обследования были выявлены определенные особенности иммунного статуса у изучаемого контингента детей. Так, у детей 1-й группы отмечались явления гипоиimmunоглобулинемии с преимущественной недостаточностью IgA [(0,44±0,17) г/л] при отсутствии изменений со стороны T- и B-системы лимфоцитов. У детей 2-й группы изменения в гуморальном звене иммунитета характеризовались недостаточностью IgA [(0,36±0,06) г/л] и/или IgG [(5,60±0,89) г/л] или дефицитом сывороточного IgA [(0,2±0,02) г/л]. Кроме того, отмечалось снижение количественного показателя T-лимфоцитов до (39,20±2,37) %, референтное значение – (56,10±1,82) % (p<0,05). Наряду с этим мы не выявили статистически значимых изменений количества B-лимфоцитов у детей как 1-й, так и 2-й группы. Показатели фагоцитарного звена иммунитета, как правило, не изменялись, однако у детей с присоединением вторичной инфекции имело место снижение резервной функции нейтрофилов в НСТ-тесте (индекс активности нейтрофилов).

У детей 2-й группы наряду с прогрессирующим снижением уровня IgA отмечалась тенденция к снижению уровня IgG, страдают клеточное звено иммунитета и фагоцитарная активность лейкоцитов, что объясняет частоту присоединения гнойных осложнений, рецидивирующий характер кожных проявлений атопического дерматита.

Выводы

1. Клинические особенности атопического дерматита у детей раннего возраста заключаются в неуклонном прогрессировании патологического процесса при отсутствии элиминации аллергенов, а также в частоте присоединения вторичной инфекции, причина которых лежит в дезорганизации защитных свойств организма в период его возрастного несовершенства.

2. Преобладающим в реализации патологического процесса является пищевой клинико-этиологический вариант течения болезни.

3. Тяжелые формы (детская экзема) атопического дерматита характеризуются иммунологическими нарушениями: прогрессирующим снижением уровня сывороточного

иммуноглобулина, количественного показателя Т-лимфоцитов; присоединением вторичной инфекции, сопровождающимся снижением содержания резервной функции нейтрофилов в НСТ-тесте, индекса активности нейтрофилов.

4. Согласно результатам исследования, необходимо назначать элиминационные ди-

еты при малейших признаках атопии, особенно у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, что станет гарантом предупреждения прогрессирования заболевания, трансформации его в экзематозную фазу, учитывая при этом известное затруднение в коррекции возникающих иммунологических сдвигов в острый период заболевания.

Список литературы

1. Новые тенденции в профилактике атопического дерматита у детей / В. А. Ревякина, Е. Ю. Березина, Т. Б. Сенцова, М. В. Глюшинская // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 6–11.
2. Пищевая аллергия у детей / [под ред. И. И. Балаболкина, В. А. Ревякиной]. – М. : Династия, 2010. – 190 с.
3. Иванова Н. А. Клинико-иммунологическая характеристика детей раннего возраста с атопическим дерматитом / Н. А. Иванова, Т. А. Кузьмина, Л. Т. Кочина // Российский аллергологический журнал. – 2011. – Т. 5. – С. 31–36.
4. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста / [под ред. Л. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, Т. Э. Боровик, С. Г. Макаровой]. – М. : Педиатрия, 2014. – 48 с.
5. Zubarenko A. V. Atopic dermatitis: modern views on etiological pathogenesis, clinical picture and diagnosis of the disease / A. V. Zubarenko, O. A. Portnova // Zdorovyе rebenka. – 2008. – № 6 (15). – P. 30–32.
6. Aryayev N. L. Atopic dermatitis in pediatric practice / N. L. Aryayev, V. A. Klimenko, V. A. Ferlin. – К., 2007. – 32 p.
7. Besh L. V. Allergic march: prevention and forecast perspectives / L. V. Besh. – Lviv : Kamenyar, 2010. – 68 p.
8. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICAAD II): clinical update and current treatment strategies / C. Ellis, T. Luger, D. Abeck [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2003. – V. 148 (suppl. 63). – P. 3–10.
9. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors / C. Carlsen, H. Dimich Ward, A. Ferguson [et al.] // Ann. Allergy, Asthma Immunol. – 2013. – V. 110. – P. 24–28.

В.К. Шмуліч, М.К. Уривасєва, В.І. Самсоненко, Л.О. Дзікевич, Н.М. Дудулад, В.В. Старусєва, О.В. Шмуліч, К.А. Прокопенко

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Подано особливості діагностики атопічного дерматиту у дітей раннього віку, клінічні варіанти та імунологічні умови його виникнення, встановлено причини переваги харчових тригерів у етіологічному спектрі та значення елімінаційної дієти для профілактики прогресування хвороби. За виявленими клініко-імунологічними особливостями атопічного дерматиту у дітей раннього віку підтверджуються харчовий клініко-етіологічний варіант хвороби і пояснюються причина рецидивуючого перебігу захворювання та частота приєднання бактеріальної інфекції.

Ключові слова: атопічний дерматит, клініка, діагностика, діти.

V.K. Shmulich, M.K. Uryvaeva, V.I. Samsonenko, L.A. Dzikovich, N.M. Dudulad, V.V. Staruseva, O.V. Shmulich, K.A. Prokopenko

CLINICAL FEATURES AND LABORATORY DIAGNOSIS OF ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS

The diagnostic features of atopic dermatitis in infants, clinical variants and immunological conditions of its occurrence have been presented. The causes of food triggers dominance in etiologic spectrum and the value of an elimination diet to prevent disease progression. The article presents methods of diagnosis of atopic dermatitis in early childhood, clinical variations and immunological conditions for occurrence. The reasons of prevalence of food triggers in the etiological range and the importance of the elimination diet for prevention of the disease aggravation were established.

Key words: atopic dermatitis, clinic, diagnosis, children.

Поступила 17.02.15

НЕВРОЛОГІЯ

УДК 576.385.342:616.832-004.2-07-084

*О.А. Наконечная, Н.В. Ярмыш, А.А. Боярский**Харьковский национальный медицинский университет***СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

Диагностика рассеянного склероза остается достаточно непростой задачей несмотря на достижения современной науки в вопросах этиологии и патогенеза данной патологии. Особенно остро стоит вопрос о раннем выявлении и профилактике данного заболевания. Проблема заключается не только в изменчивости клинических проявлений, но и в отсутствии специфических тестов для диагностики рассеянного склероза.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, демиелинизация, аутоиммунные заболевания, диагностика.*

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое характеризуется разрушением миелина и образованием бляшек в белом веществе головного и спинного мозга [1]. Обычно к тому времени, когда человек замечает первые симптомы заболевания, уже происходят необратимые повреждения нервных волокон, приводящие к тяжелым последствиям.

Данное заболевание представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как поражает и приводит к ранней инвалидизации молодых трудоспособных людей. Среди населения, проживающего в разных регионах мира, заболеваемость РС неодинакова [2]. Выделяют зоны высокого (более 50 случаев на 100 000 населения), среднего (от 10 до 50 случаев на 100 000 населения) и низкого уровня (менее 10 случаев на 100 000 населения) заболеваемости РС. Среди населения северной и центральной части Европы, северных районов США, юга Канады, Австралии и Новой Зеландии данное заболевание широко распространено. В то же время в популяциях некоторых народов до сих пор не встречались случаи заболевания РС, в частности, в популяциях эскимосов и других

представителей малых народов Севера [3]. Риск развития РС в молодом возрасте у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Но после 40 лет соотношение полов среди больных с РС выравнивается. Период наиболее высокого риска развития заболевания приходится на возраст 10–50 лет, хотя сообщалось о случаях РС среди детей младшего возраста и пожилых лиц [3]. После 60 лет РС развивается редко, и в некоторых клинических сериях эти случаи составляют менее 1 % от общего числа случаев болезни.

Среди наиболее вероятных внешних факторов, участвующих в запуске иммунопатологического процесса, традиционно называются различные инфекции, интоксикации и особенности диеты. Среди инфекционных факторов наиболее активно сейчас изучается роль вируса Эпштейна–Барр, вирусов группы герпес и ретровирусов [4]. В последнее время также активно обсуждается роль солнечного света (инсоляции) как основного внешнего фактора в связи с особенностями географического распространения РС, связанного с этим дефицита витамина Д, курения как фактора риска развития и более тяжелого течения РС, а также экологических характеристик зон проживания пациентов.

© О.А. Наконечная, Н.В. Ярмыш, А.А. Боярский, 2015

РС с его детально изученными клиническими проявлениями и изменчивым течением остается заболеванием с неизвестной этиологией, сложной совокупностью не до конца изученных патогенетических механизмов, ограниченными возможностями успешной терапии [5]. Известно, что успех лечения РС зависит от стадии выявления заболевания: продемонстрирована прямая зависимость между выявленной стадией и исходом лекарственной терапии.

Целью настоящего обзора научной литературы является анализ современных и наиболее перспективных патофизиологических и биохимических методов для ранней диагностики и профилактики РС.

Для врача при диагностике РС изначально важен сбор анамнеза болезни: наличие головокружения, непроизвольное сокращение мышц конечностей, онемение, покалывание и болевые симптомы в них, повышение чувствительности к теплу, тремор, атаксия, проблемы со зрением (двоение, изменение восприятия цветов и др.), заикание, невнятность речи, снижение памяти, трудности познавательной деятельности, усталость и депрессия.

Кроме того, в настоящее время используются следующие методы диагностики РС.

Электрмиография вызванных потенциалов основана на том, что при РС вследствие демиелинизации происходит замедление проведения нервных импульсов. Лишенный миелиновой оболочки с высоким сопротивлением и низкой проводимостью, аксон не в состоянии донести достаточный электрический разряд, чтобы вызвать деполяризацию мембраны в области перехвата Ранвье [6]. Нарушение быстрого сальтаторного проведения от одного узла к другому приводит к снижению скорости и блоку проведения импульса. Клинически это лучше всего выявляется при исследовании зрительных нервов и хиазмы. Скорость проведения регистрируется специальной аппаратурой и подвергается компьютерной обработке. На основании полученных данных устанавливают процент снижения скорости проведения нервных импульсов, что лишь косвенно свидетельствует о демиелинизирующей патологии.

Различают три основных типа электромиографии вызванных потенциалов:

- Исследование зрительных вызванных потенциалов включает регистрацию потенциалов зрительного нерва и зрительного центра головного мозга, возникающих в ответ на зрительные стимулы. Измеряется затылочный сигнал (P100) с помощью поверхностно расположенных ЭЭГ-электродов в ответ на изменение зрительной стимуляции. Увеличение латенции P100 происходит вследствие демиелинизации и воспаления зрительных путей при остром неврите зрительного нерва. Примерно у 85 % больных РС по результатам этого теста выявляют различные нарушения передачи импульсов по зрительному тракту. Этот метод исследования является наиболее информативным при диагностике РС.

- Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов заключается в изучении ответов спинного и головного мозга на электрическую стимуляцию периферических нервов. Нарушения по результатам этого теста выявляют примерно у 77 % больных РС.

- Слуховые вызванные потенциалы изучают, исследуя потенциалы слухового нерва и акустических структур головного мозга в ответ на слуховые стимулы. Аномальные результаты этого теста выявляют примерно у 67 % людей, больных РС.

В настоящее время одним из наиболее информативных инструментальных методов диагностики РС является *магнитно-резонансная томография* (МРТ). Метод позволяет с высокой эффективностью визуализировать патологические очаги в ЦНС [7]. Однозначно поставить диагноз, отличить ряд патологических состояний, имеющих подобную с РС клинику, помогают систематизированные томографические признаки: изображения в режимах T1, T2, протонной плотности, FLAIR, с контрастированием гадолинием.

Типичная локализация очагов демиелинизации в головном мозге представлена перивентрикулярными зонами, чаще между хвостатым и мозолистым телом, в зонах, прилегающих к верхнелатеральному углу боковых желудочков, височных долях, а также в стволе головного мозга и мозжечке. В спинном мозге очаги обычно продолговатой формы и расположены вдоль оси спинного мозга, достигая в размере 2,0 см. Общее количество очагов значительно варьирует у отдельных индивидуумов.

Использование МРТ в T1- и T2-режимах помогает визуализировать эти очаги и позволяет определить диссеминацию процесса. На T1-взвешенных изображениях очаги демиелинизации выглядят темнее нормального белого вещества («черные дыры»). Это хронические очаги, отражающие потерю аксонов. Целостность гематоэнцефалического барьера можно оценить с помощью контрастирующего вещества – гадолиний-диэтилтриамина-пентаацетата (Гд-ДПТА) – парамагнетика, увеличивающего время релаксации T1 окружающих мобильных протонов воды, благодаря чему очаги на T1-взвешенных изображениях выглядят более яркими. Проницаемость гематоэнцефалического барьера связана с наличием везикул внутри эндотелиальных клеток, которые содержат гадолиний [8]. В T2-режиме бляшки выглядят ярко-белыми. В этом режиме более информативна оценка объема очага. Для выявления очагов целесообразно проводить как сагиттальные, так и аксиальные срезы. Наиболее показательным является парасагиттальное сканирование на уровне боковых желудочков [2].

У больных РС между изменениями на МРТ и вариантами клинического течения болезни выявлены следующие закономерности:

- При дебюте заболевания имеется, как правило, хотя бы 1 крупный очаг (1,5–2 см) с нечеткими контурами. В среднем размер очагов составляет 0,5–0,8 см. Прослеживается отчетливая тенденция к слиянию. Бляшки имеют овальную или округлую форму и ориентированы параллельно субэпендимальным венам. МРТ-контроль в динамике показывает обратимость острой демиелинизации.

- При ремиттирующем течении РС (до 1 года) выявляется большое количество очагов и наличие одного крупного очага (до 2,5 см).

- При первично-прогрессирующем течении РС наблюдается небольшое количество очагов, преимущественно субэпендимальной локализации в области рогов желудочков.

- При вторично-прогрессирующем течении РС изначальные изменения идентичны первично-прогрессирующему течению, но в дальнейшем появляются хронические перивентрикулярные сливные очаги.

Оценка неврологического статуса включает проверку функционирования черепно-

мозговых нервов, мозжечка, двигательной системы, координации, рефлексов. Обследование позволяет найти симптомы поражения нервной системы, установить неврологические синдромы, что дает возможность определить неврологический статус и назначить при необходимости дополнительное обследование в целях выявления скрытых и клинически не проявляющихся очагов демиелинизации [7, 8]. При РС часто проявляется рассеянность во времени и в пространстве: поражены две или более изолированных друг от друга анатомических области.

Кроме того, необходимо проводить исследование иммунопатогенеза РС. Гистопатологические изменения на ранней стадии развития очага демиелинизации убедительно свидетельствуют о ключевой роли Т-лимфоцитов. Т-хелперы (CD4-лимфоциты) выявляются в очаге на ранней стадии и, возможно, инициируют воспалительный каскад. Супрессорные/цитотоксические Т-клетки (CD8-лимфоциты) обнаруживаются по периметру очага и в периваскулярных пространствах и могут оказывать контррегуляторный эффект на провоспалительные процессы. В спинномозговой жидкости при РС отмечается умеренный плеоцитоз (не более 50 кл./мкл), представленный лимфоцитами, активированными В-клетками и плазматическими клетками [2].

В настоящее время проводят следующие исследования иммунологического состояния организма больных с РС:

1. Иммунофлюоресцентное определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов с помощью наборов моноклональных антител (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD25⁺ и др.) [9, 10]. При РС выделяют следующие подтипы лимфоцитов: > 80 % CD3⁺; соотношение CD4⁺/CD8⁺ составляет 2:1 и 16–18 % В-лимфоцитов.

2. Исследование на антинуклеарные антитела с экстрагированными нуклеарными антигенами (rho, Ia, mp), на антитела к кардиолипину, антиборрелиозные антитела, уровень ангиотензинпревращающего фермента и витамина B₁₂; оценка пролиферации лимфоцитов: спонтанной и под действием Т- и В-клеточных митогенов (ФГА, Кон-А, PWM) и основного белка миелина, составляющего до 30 % структурных белков миелина ЦНС (реакция бласттрансформации лимфоцитов).

3. Определение чувствительности к нейроспецифическим антигенам иммунокомпетентных клеток – основному белку миелина, белку S-100, антигену нейрональных мембран, галактоцереброзидам и др. (реакция торможения адгезии лейкоцитов); определение кислородзависимой бактерицидности фагоцитирующих клеток периферической крови в тесте по восстановлению нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

4. Определение количества иммуноглобулинов классов А, G, М методом радиальной иммунодиффузии в геле. Кроме увеличения продукции иммуноглобулина G в спинномозговой жидкости при РС наблюдается изменение клональности иммунного ответа, что приводит к синтезу олигоклонального иммуноглобулина. По мере хронизации воспаления преимущественно накапливаются только те клоны В-клеток, которые имеют наибольшее сродство к антигенам (олигоклональный иммунный ответ), что отражает сужение спектра иммунных ответов с увеличением аффинности иммуноглобулинов при персистенции антигена [11, 12]. Так, у пациентов с РС кроме увеличенного содержания (у 85–90% больных) иммуноглобулин G (IgG) претерпевает следующие изменения:

- увеличение индекса IgG ($> 0,7$);
- увеличение скорости синтеза IgG ($> 3,3$ мг/сут);
- определение олигоклональных IgG-антител;
- увеличение соотношения каппа-/лямбда-легких цепей и свободных каппа-легких цепей [13].

5. Определение уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ – один из перспективных методов диагностики РС. Гиповитаминоз по витамину D_3 предполагается как один из компонентов мультифакториальной этиологии РС. Недавно была показана новая роль этого витамина в иммунорегуляции. Имеются данные о корреляционной взаимосвязи между уровнем витамина D_3 в плазме крови и степенью тяжести заболевания. Повышение концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ ассоциируется со снижением риска новых очагов поражения на МРТ. В последние годы высказана гипотеза, что нарушения в обмене витамина D_3 , а также витамина А и мелатонина повышают риск развития РС при избытке или недостатке солнечного света в опре-

деленном возрасте, что влияет на поддержание толерантности к аутоантигенам [14].

6. Исследование спектра цитокинов, продуцируемых определенными подтипами эффекторных клеток. В частности, в образцах мозга больных РС обнаружены отсутствующие в норме или при других неврологических заболеваниях невоспалительного характера клеточно-ассоциированные формы фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) и интерлейкина-1 (ИЛ-1). Продукция ИЛ-1 была зарегистрирована в большинстве очагов и в гистологически неизменной паренхиме мозга больных РС, но наиболее активная продукция этого цитокина отмечена именно в активных очагах. При РС не выявляется отчетливого повышения содержания ИЛ-1 в сыворотке и ликворе, но наблюдается повышение спонтанной и митоген-стимулированной продукции ИЛ-1 клетками крови и ликвора, чаще при активном течении заболевания. При активном РС происходит повышение продукции ИЛ-6 и ИЛ-1, что является признаком активации моноцитов и может приводить к повышению продукции патогенных антител. Механизмы участия ИЛ-6 в патогенезе РС могут быть связаны с характерными для этого заболевания признаками поликлональной активации В-системы иммунитета. ИЛ-6 влияет на дифференцировку нейронов, усиливает продукцию фактора роста нервов и ремиелинизацию [2].

7. Определение уровня антител к *Acinetobacter* (пять штаммов), синегнойной палочке, кишечной палочке, основному белку миелина и белкам нейрофиламентов. В одном из исследований показано, что у пациентов с РС были увеличены уровни антител против всех тестируемых штаммов *Acinetobacter*, а также антител против *P. aeruginosa*, основного белка миелина и нейрофиламентов, но отсутствовали изменения уровней антител к *E. coli* по сравнению с контролем. Авторы предлагают использовать индекс антител миелин-*Acinetobacter*-нейрофиламент для диагностики РС [14].

8. Исследование генетических маркеров. Данные популяционных, генеалогических и близнецовых исследований, а также изучения приемных детей указывают на наследственную предрасположенность к РС. Для родных братьев и сестер больного вероятность этого

заболевания в течение жизни составляет 2–5 %, а для родителей и детей она несколько ниже. Роль наследственности наиболее убедительно доказывается в близнецовых исследованиях: для однояйцевых близнецов конкордантность составляет 25–30 %, а для двуяйцевых – 2–5 % [15].

Для идентификации возможных генов РС проводились многоцентровые исследования, в ходе которых был осуществлен скрининг почти 90 % генома человека, но генетические маркеры заболевания обнаружить не удалось. Выяснено, что предрасположенность к РС имеет полигенную природу, определяющую не только гетерогенность заболевания, но и особенности его течения, формируя разнообразие клинических форм заболевания. Болезнь возникает вследствие независимого действия либо взаимодействия аллельных вариантов множества генов (в первую очередь, входящих в систему главного комплекса гистосовместимости (HLA)), каждый из которых вносит небольшой вклад в развитие заболевания.

Согласно одной из наиболее обоснованных теорий патогенеза РС, ведущую роль в разрушении миелина играет воспалительный процесс, связанный с аутоиммунными реакциями. В связи с этим большинство генетических исследований направлены на поиск ассоциаций между РС и полиморфными аллелями генов-кандидатов, которые регулируют иммунный ответ либо продукцию миелина. Результаты полного геномного сканирования с использованием более 300 маркеров свидетельствуют о существовании по крайней мере нескольких генов, расположенных на 14 хромосомах. К ним относятся гены системы HLA, гены цитокинов и их рецепторов, гены иммуноглобулинов и белков системы комплемента, гены Т-клеточного рецептора и компонентов миелиновой оболочки аксона [16]. Области сцепления с РС обнаружены на большинстве хромосом (за исключением хромосом 21 и Y), но в разных этнических группах они не совпадают. Генами, для которых более чем в двух незави-

симых исследованиях найдены ассоциации с РС, были гены специфического адаптерного белка Т-клеток (SH2D2A); рецептора протеинтирозинфосфатазы типа С (CD45) (PTPRC); интерлейкина-10 (IL-10); антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA); остеопонтина (секретируемого фосфопротеина 1, OPN); интерлейкина-2 (IL-2); альфа-цепи рецептора интерлейкина-7 (IL-7RA); рецептора интерлейкина-4 (IL-4); ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI1); β-цепи Т-клеточного рецептора (TCRB); альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (IL-2RA; CD25); разобщающего белка 2 (UCP2); рецептора витамина D (VDR); трансактиватора МНС класса II (СИТА; МНС2ТА); основного белка миелина (MBP); аполипопротеина Е (АРОЕ) и др.

Известно, что некоторые аллели системы HLA сопряжены с более высоким риском РС, особенно гаплотип HLA-DR2 (подтип Drw15). Риск заболеть РС у белых европейцев и североамериканцев, несущих аллель DR2, в 4 раза выше, чем в среднем по популяции. У европеоидов от 20 до 60 % пациентов с РС являются носителями аллеля HLA-DRB1*1501. Возможно, что аллель HLA-DRB1*15 определяет большую вероятность передачи РС последующим поколениям, т. е. появление новых семейных случаев [15].

В одном из перспективных исследований двадцати 19-летних жителей Израиля провели анализ экспрессии более 12 тысяч генных транскриптов. У 9 из них, у которых позже развился РС, выявили особый характер экспрессии генов в клетках крови. Предложенные ранние биологические маркеры можно использовать для диагностики РС примерно за 9 лет до появления первых симптомов заболевания.

Таким образом, нами рассмотрены наиболее актуальные и перспективные методы ранней диагностики РС. Постановка данного диагноза является непростой задачей, к которой необходимо подходить комплексно, используя все известные методы диагностики и одновременно продолжая поиск новых маркеров РС.

Список литературы

1. *Kesselring J. Multiple sclerosis* / J. Kesselring. – Cambridge University Press, 1997. – 214 p.
2. Некоторые современные методы диагностики и патогенетической терапии рассеянного склероза / И. Д. Столяров, Г. Н. Бисага, М. В. Вотинцева [и др.] // Неврологический вестник. – 2002. – Т. XXXIV, вып. 1–2. – С. 74–81.

3. Гусев Е. И. Рассеянный склероз / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко, И. Д. Столяров. – М. : Реал Тайм, 2009. – 296 с.
4. Волошина Н. П. Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н. П. Волошина // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 1 (74). – С. 5–6.
5. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А. Н. Бойко, И. Д. Столяров, Т. В. Сидоренко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – Т. 109, № 7, вып. 2. – С. 90–99.
6. Прахова Л. Н. Структурные и функциональные изменения головного мозга при рассеянном склерозе (механизмы развития, роль и методы оценки с использованием современных методов нейровизуализации) / Л. Н. Прахова, А. Г. Ильвес // Неврологический журнал. – 2009. – Т. 6. – С. 19–23.
7. Атрофические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями у больных рассеянным склерозом / Л. Н. Прахова, А. Г. Ильвес, А. М. Петров [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – Т. 109, № 7, вып. 2. – С. 32–37.
8. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты / [под ред. И. Д. Столярова, А. Н. Бойко]. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2008. – 320 с.
9. Buttman M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies / M. Buttman, P. Rieckmann // Expert Rev. Neurother. – 2008. – V. 8. – P. 433–455.
10. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta / B. Bielekova, N. Richert, T. Howard [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – V. 101 (23). – P. 8705–8708.
11. Milo R. Multiple sclerosis / R. Milo, A. Miller // Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. – Humana Press, 2008. – P. 401–406.
12. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
13. Лапин С. В. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний / С. В. Лапин, А. А. Тотолян. – СПб. : Человек, 2010. – 272 с.
14. Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon- β treatment / K. I. Loken-Amsrud, T. Holmoy, S. J. Bakke [et al.] // Neurology. – 2012. – V. 79 (3). – P. 267–273.
15. Бикмеева А. М. Изучение молекулярно-генетических основ предрасположенности к рассеянному склерозу: анализ ассоциаций с полиморфными маркерами генов-кандидатов : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук : спец. 03.00.15 «Генетика» / А. М. Бикмеева. – Уфа, 2004. – 24 с.
16. Первые результаты объединенного общероссийского исследования о клинической генетике рассеянного склероза / Е. А. Соколова, Н. А. Малкова, Д. С. Коробко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 2, вып. 2. – С. 6–9.

О.А. Наконечна, Н.В. Ярмиш, О.О. Боярский

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Діагностика розсіяного склерозу залишається досить непростим завданням незважаючи на досягнення сучасної науки в питаннях етіології і патогенезу даної патології. Особливо гостро стоїть питання про раннє виявлення та профілактику даного захворювання. Проблема полягає не тільки в мінливості клінічних проявів, а й у відсутності специфічних тестів для діагностики розсіяного склерозу.

Ключові слова: розсіяний склероз, демієлінізація, аутоімунні захворювання, діагностик

О.А. Nakonechnaya, N.V. Yarmish, A.A. Boyarskiy

MODERN DIAGNOSIS METHODS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Diagnosis of multiple sclerosis remains quite a challenge, despite the achievements of modern science in the etiology and pathogenesis of this disease. Particularly acute problem is early detection and prevention of the disease. The problem lies not only in the variability of clinical manifestations, but in the absence of specific tests for the diagnosis of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, demyelination, autoimmune diseases, diagnosis.

Поступила 11.02.15

УДК 616.831-005:616.1-071

И.Н. Никишкова, В.Н. Мищенко

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

ВАСКУЛЯРНЫЕ ПАТОЛОГИИ КАК ФАКТОРЫ РИСКА АСИМПТОМНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В статье обсуждаются данные литературы, связанные с проблемой роли церебро- и кардиоваскулярных патологий в развитии асимптомных поражений головного мозга. Комплексный анализ результатов многочисленных популяционных исследований позволил сформировать четкую схему степеней значимости отдельных васкулярных патологий, а также их сочетаний с точки зрения угрозы возникновения «немых» инфарктов и поражений белого вещества мозга.

Ключевые слова: *асимптомные поражения головного мозга, «немые» инфаркты мозга, поражения белого вещества мозга, церебро- и кардиоваскулярные патологии, факторы риска.*

Бессимптомные мозговые инфаркты, не имеющие характерных клинических признаков острого инсульта или транзиторной ишемической атаки, впервые были описаны еще 50 лет назад, в 1965 г. [1]. Однако всесторонняя разработка проблемы субклинических церебральных поражений, получивших название «немых» инфарктов мозга (НИМ), стала возможной лишь годы спустя, с появлением методов нейровизуализации. Результаты десятков общепопуляционных и когортных исследований, проведенных по всему миру, обусловили включение в проект Международной классификации болезней 11-го пересмотра в качестве самостоятельной нозологической категории цереброваскулярного заболевания без острых церебральных симптомов (9С71), синонимом которого является «немой» инфаркт мозга [2].

Систематизированный анализ, проведенный группой ученых по данным Medline и EMBASE за 1946–2013 гг., продемонстрировал значительные расхождения относительно распространенности асимптомных поражений мозга. Согласно многочисленным популяционным исследованиям, несмотря на общепринятый показатель 10–20 %, распространенность НИМ колеблется в пределах от 5 до 62 % [3], а в популяциях со специфиче-

скими заболеваниями достигает 90 % [4]. Разногласия существуют и относительно факторов риска НИМ. За годы исследований проблемы НИМ обнаружено большое количество клинических и параклинических параметров, увеличивающих распространенность НИМ [5]. Ожидаемое сходство оценок риска для асимптомных инфарктов с таковыми для клинического инсульта (гипертензия, диабет, каротидный стеноз, болезнь коронарных сосудов) оказалось не столь очевидным. Ряд авторов продемонстрировали, что при выявлении независимой связи определенного фактора с вероятностью возникновения НИМ поправка на другие факторы резко меняет значимость оцениваемого параметра (табл. 1) [3, 6, 7]. Дискуссии вокруг значимости в развитии НИМ того или иного фактора риска обусловлены не только расхождениями в дизайне исследований, составе когорт и методах статистического анализа, но и попытками изолированной оценки каждого фактора. Так, большинство авторов рассматривают в качестве главных факторов риска НИМ возраст, артериальную гипертензию и гипергомоцистеинемию (табл. 1), но при этом гипертензия и повышенный уровень гомоцистеина являются только факторами риска, опосредованно связанными с НИМ, а уровень

© И.Н. Никишкова, В.Н. Мищенко, 2015

Таблица 1. Сравнительный анализ оценки факторов риска пациентов с НИМ и здоровых лиц

Факторы риска	НИМ / здоровые – ОШ (95 % ДИ)		
	Lim J.S. et al. (2010) [6]	Feng C. et al. (2013) [7]	Fanning J.P. et al. (2014) [3]
Артериальная гипертензия	2,40 (1,70–3,30)	21,71 (7,67–61,46)	4,04 (2,41–6,77)
Каротидный стеноз	3,25 (1,12–9,44)	–	5,51 (1,31–23,1)
Болезнь коронарных сосудов	2,28 (1,39–3,76)	2,14 (0,45–10,22)	2,83 (1,38–5,82)
Атриальная фибрилляция	2,78 (1,04–6,21)	2,51 (0,33–18,86)	2,16 (1,83–4,33)
Метаболический синдром	6,53 (4,30–9,90)	2,18 (1,38–3,44)	2,68 (1,15–2,44)
Гипергомоцистеинемия	1,24 (1,06–1,45)	8,33 (3,14–22,12)	1,31 (0,95–1,82)
Дислипидемия	1,68 (1,15–2,44)	1,87 (0,74–4,74)	3,74 (1,45–9,68)
триглицериды	1,39 (0,89–2,17)	1,54 (0,91–2,61)	2,82 (1,83–4,33)
ЛПВП	1,08 (0,64–1,82)	0,83 (0,58–1,22)	1,13 (1,03–1,23)
Индекс массы тела	0,89 (0,79–0,98)	1,55 (1,05–2,27)	4,31 (2,40–7,71)

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

гомоцистеина связан с тяжестью поражения белого вещества мозга (ПБВ) [7–9].

Согласно многочисленным популяционным и когортным исследованиям, среди факторов риска асимптомных поражений мозга лидируют церебро- и кардиоваскулярные патологии. Наиболее тесно и значимо НИМ связаны с болезнью малых сосудов: частота НИМ среди пациентов с заболеваниями малых сосудов составляет 45,5 %, среди лиц с заболеванием крупных артерий – 32,5 %, а среди больных с кардиоэмболическим инсультом – 25,6 % [8]. В качестве одного из возможных запускающих механизмов развития асимптомных поражений мозга рассматривается окклюзия малых глубоких перфорирующих артерий, возникающая вследствие таких характерных для болезней малых сосудов поражений, как фибриноидный некроз, утрата нормальной архитектуры и наличие пенных клеток в сосудистой стенке [10].

Инсульт. Независимым фактором риска возникновения асимптомных поражений мозга является клинический инсульт: в течение 1 месяца после первого инсульта у пациентов развиваются новые НИМ в 52,7 % случаев, ПБВ – в 81,1 % [11].

Геморрагии. Асимптомные поражения мозга обычны для пациентов с субарахноидальными геморрагиями и выявляются у 18 % больных [12]. Существует мнение, что у данной популяции лиц с развитием НИМ могут быть связаны изменения в метаболизме и оксигенации мозга, проявляющиеся увели-

чением лактат-пируватного индекса и снижением уровня глюкозы. У пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией развитие субклинических инфарктов мозга также определяется наличием геморрагий [13, 14]. Частота встречаемости НИМ у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией согласно данным нейровизуализации составляет 15 %, по результатам аутопсии – от 37 до 100 % случаев [13]. В данной популяции пациентов риск НИМ достоверно связан не с традиционными факторами риска (гипертензия, диабет, болезнь коронарных сосудов), а с количеством геморрагических поражений – маркером тяжести церебральной амилоидной ангиопатии: «немые» поражения мозга развиваются у пациентов, имеющих в среднем около 22 геморрагий, в то время как у больных с 4 геморрагиями НИМ отсутствуют ($p=0,025$) [13].

Артериальная гипертензия (АГ) является общепризнанным независимым фактором риска развития НИМ и в большей степени – множественных асимптомных поражений [7]. Вероятность развития клинически «немых» инфарктов среди гипертоников без инсульта в анамнезе очень высока, и эта величина значимо увеличивается: с возрастом (20–88 % среди гипертоников 40–88 лет) [7, 15–18] и с тяжестью АГ (от 10–29 % [8, 17] до 38–41 % [19]). Патогенетическая роль АГ в возникновении «немых» и симптомных лакунарных инфарктов обусловлена дегенеративными процессами (некроз миоцитов сосудистой

стенки, плазморагії і фібриноидний некроз), виникаючими в результаті регулярно повторюючогося гострого підвищення артеріального тиску (АД). Подібні васкулярні ураження в кінцевому підсумку можуть привести або до розвитку в подальшому мікрокрововиливів внаслідок формування мільярних аневризм, або до розвитку малих глибоких лакунарних інфарктів мозку внаслідок набухання судинистих стенок, звуження/закриття просветів артеріол, викликуваних гіалінозом. Хоча існує думка, що ризик розвитку «немих» лакунарних інфарктів мозку не має чіткої залежності від числа перенесених в анамнезі гіпертонічних кризів, однак багаточисленні НІМ виявляються в основному у осіб, перенесених 3 гіпертонічних кризи і більше, при цьому наявність гемодинамічно значимого стенозу магістральних артерій мозку, особливо в каротидному басейні, підвищує ризик розвитку НІМ у хворих після гіпертонічного кризи [20].

Варіабельність АД. Ряд досліджень продемонстрував, що варіабельність АД в цілому і особливо його ранні скачки підвищують ризик розвитку багаточисленних НІМ у гіпертоніків [18, 21, 22]. Для похилих пацієнтів з ортостатическою гіпертензією порівняно з гіпертоніками без ранніх підйомів АД при ранньому підвищенні АД > 20 мм рт. ст. характерні значимо вища поширеність (81 і 48 % відповідно, $p < 0,01$) і кількість НІМ (3,4 на людину і 1,4 відповідно, $p < 0,01$) [18]. Ранні скачки АД на 40 мм рт. ст. підвищують ймовірність розвитку багаточисленних НІМ в 2 рази ($p < 0,05$), а при ранніх підйомах АД на 55 мм рт. ст. – в 2,74 рази ($p < 0,01$) [21, 22]. Механізм участя ранніх скачків АД в розвитку НІМ у гіпертоніків обумовлений наявністю достовірної асоційованості цих скачків з ранньою спонтанною агрегацією невеликого об'єму тромбоцитів ($p < 0,001$) [22]. Крім того, в основі зв'язу ранніх скачків АД з НІМ може лежати порушення церебральної ауторегуляції і зниження кардіоваскулярного резервного об'єму. Реактивність АД на різні психічні стресори також є фактором ризику виникнення НІМ [23], поскільки відповідь з підвищенням АД в результаті

дисрегуляції анатомічної функції (порушення вазомоторної активності і ауторегуляції, транзиторний вазоспазм) пов'язаний з рецидивуючою транзиторною гіперперфузією.

Атеросклероз. «Неміє» інфаркти і ПБВ тісно асоційовані з атеросклеротическими змінами [7, 24]: ураження ендотелію малих судин і порушення гематоенцефалічного бар'єра в рівній ступені можуть викликати як НІМ, так і ПБВ [24]. Артеріальна жорсткість, пов'язана з ранніми мікросудинними атеросклеротическими змінами, в тому числі з накопиченням β -амілоїдних бляшок в мозку, будучи предиктором серцево-судинних подій і смертності [25, 26], є незалежним судинним фактором ризику «немих» уражень мозку, таким же, як вік, гіпертензія або діабет [18]. Багаточисленними дослідженнями виявлено чітку взаємозв'язь ряду показників артеріальної жорсткості з розвитком НІМ і ПБВ: швидкість плечоголеностопної пульсової хвилі [18, 26–28], голеностопно-плечевого індексу [29] і серцево-голеностопного васкулярного індексу (СГВІ) у 4,1 % осіб молодого і середнього віку (30–59 років) з асимптомними ураженнями мозку вище, ніж у осіб без НІМ і ПБВ [31]. Пограничні значення СГВІ для НІМ – 9,2 (ОШ 2,34; 95 % ДІ 1,16–5,02), а для ПБВ – 8,9 [30]. При цьому ризик розвитку НІМ підвищується при збільшенні значення СГВІ на одиницю (ОШ 1,25; 95 % ДІ 1,01–1,56), а ймовірність наявності одночасно НІМ і ПБВ підвищується при значеннях СГВІ $\geq 9,2$ (ОШ 2,57; 95 % ДІ 1,15–5,98) [30] і голеностопно-плечевого індексу в межах від 0,9 до 1,4 [29]. З більшою поширеністю НІМ, з великим об'ємом ПБВ, а також зі зниженням загального об'єму мозку пов'язана і висока швидкість пульсової хвилі [26, 32, 33]: ймовірність наявності НІМ більше ніж в 2 рази вище у пацієнтів зі швидкістю плечоголеностопної пульсової хвилі $\geq 17,49$ м/с (ОШ 2,47; 95 % ДІ 1,11–5,65), при цьому ризик розвитку НІМ зростає при поєднанні підвищеної швидкості плечоголеностопної пульсової хвилі з збільшенням товщини інтими-медіа загальної каротидної артерії ≥ 1 мм (ОШ 2,73; 95 % ДІ 1,24–6,11) [18].

Болезнь коронарных сосудов и сердечная недостаточность. Заболевания сердца являются независимыми значимыми факторами риска асимптомных поражений мозга: отношение шансов развития НИМ для пациентов с ишемической болезнью сердца составляет 2,14 (95 % ДИ 0,45–10,22) [7, 21], а для лиц, страдающих болезнью коронарных сосудов, – 2,83 (95 % ДИ 1,38–5,82) [3]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что хотя гипертензия и пожилой возраст, вызывая системный атеросклероз, тем самым запускают механизм развития кардиоваскулярной патологии и НИМ, сердечная недостаточность, болезнь коронарных сосудов и ее тяжесть вносят свой вклад в патологический процесс асимптомных поражений мозга независимо от гипертензии и возраста [9, 17]: среди пожилых (> 60 лет) пациентов с АГ, страдающих болезнью коронарных сосудов, лиц с 3 и более НИМ в 2 раза больше, чем среди пациентов с АГ, но без кардиоваскулярных заболеваний (46 и 21 % соответственно) [6]. У пациентов с болезнью коронарных сосудов наличие, размер и количество НИМ в глубоких перфорируемых территориях (таламус, базальные ганглии) достоверно связаны с количеством вовлеченных сосудов (табл. 2), при этом тяжесть коронарного атеросклероза более тесно связана с НИМ, чем с ПБВ [6].

Очень четкую и независимую от других кардиоваскулярных факторов риска связь с «немными» поражениями мозга имеет сердечная недостаточность: вероятность наличия НИМ и большого объема ПБВ достоверно выше для лиц с расширением левого предсердия (ОШ 1,37; $p < 0,01$) и снижением его резервной функции (ОШ 1,49; $p < 0,01$) [34]. Более низкая продолжительность напряжения левого предсердия рассматривается в качестве независимого фактора риска субклинических поражений мозга и среди лиц без симптомов болезни сердца [35].

Болезнь каротидных артерий. Болезнь каротидных артерий, как и болезнь коронарных сосудов, – независимый фактор риска НИМ [3, 4]. Наличие в каротидной артерии атеросклеротических бляшек значимо связано с риском развития одиночных и множественных НИМ, хотя увеличение толщины интима–медиа каротидной артерии ≥ 1 мм повышает вероятность одиночных НИМ (ОШ 2,73; 95 % ДИ 1,24–6,11) [18] (табл. 3). При этом сочетанное наличие атеросклеротических бляшек и увеличенной толщины интима–медиа повышает риск развития НИМ в большей степени, чем каждое из указанных сосудистых изменений в отдельности [36].

Среди пациентов со стенозом каротидных и интракраниальных артерий распространенность «немных» инфарктов варьирует

Таблица 2. Представленность и характеристики НИМ у пациентов с АГ, страдающих болезнью коронарных сосудов

Число вовлеченных сосудов	Распространенность НИМ, %	Средний балл	
		множественности НИМ	максимального размера НИМ
0	27,3	0,50	0,27
1	55,6**	1,07*	0,68**
2	81,3**	1,44*	1,00**
3	74,2**	1,26*	0,94**

* $p = 0,0025$; ** $p = 0,0002$ по отношению к показателю пациентов без вовлеченных сосудов.

Таблица 3. Взаимосвязь НИМ с увеличением толщины интима–медиа и наличием атеросклеротических бляшек в каротидных артериях, %

Увеличение ТИМ и наличие АСБ	Частота «немных» поражений мозга		
	НИМ-подобные поражения	одиночные НИМ	множественные НИМ
ТИМ(–)АСБ(–)	6,1	12,2	8,7
ТИМ(+)АСБ(–)	14,6	22,0	13,4
ТИМ(–)АСБ(+)	7,7	30,8	26,9
ТИМ(+)АСБ(+)	17,9	39,3	21,4

Примечание. ТИМ – толщина интима–медиа; АСБ – атеросклеротические бляшки.

от 15,7 до 35,5 % случаев [3, 37], при этом показатель распространенности у данной группы больных имеет четкую связь с морфологией каротидных бляшек [38–40]. НИМ более часты у лиц с нестабильными каротидными бляшками [40], а наличие внутривенных геморрагий повышает риск цереброваскулярных событий в 6 раз, по сравнению с пациентами с атеросклеротическими бляшками иного типа (17,71 и 2,23 % соответственно) [38].

Атриальная фибрилляция. Распространенность асимптомных поражений мозга очень высока и у больных с атриальной фибрилляцией (табл. 1). В первую очередь такая ситуация связана с тем, что в данной популяции пациентов наиболее распространены такие важные факторы риска НИМ, как гипертензия и диабет [6]. Кроме того, при данной патологии риск развития клинического/«немомого» инфаркта мозга ассоциирован с показателями активации тромбоцитов. Так, у пациентов с атриальной фибрилляцией вероятность НИМ значительно повышается при увеличении значений фактора фон Виллебранда [41]. У пациентов с неклапанной атриальной фибрилляцией высокая концентрация в плазме лизофосфатидной кислоты, связанная с повышенным уровнем активации тромбоцитов, также является фактором риска НИМ [42]. Технические особенности абляции (число и тип катетеров), проводимой при атриальной фибрилляции, также существенно повышают риск развития НИМ (от 17 до 40 %; $p=0,007$) [43, 44].

Парадоксальная эмболия. В развитии асимптомных поражений мозга у людей без инсульта и/или транзиторной ишемической атаки в анамнезе важную роль может играть парадоксальная эмболия [45–47]. У лиц среднего возраста с парадоксальной эмболией, особенно с эмболией без микроангиопатии, высокой распространенностью (31 %) отличаются НИМ, расположенные вне территории перфорирующих артерий [46].

Мигрень. На сегодняшний день мигрень включена в ряд факторов повышенного риска развития асимптомных поражений мозга, поскольку у пациентов с мигренью с аурой (МА) и без нее выявлено более высокое бремя НИМ и ПБВ [48–52]. Возможным объяснением связи мигрени с ишемией мозга могут быть проблема эндотелиальной дисфункции

и низкий уровень эндотелиальных клеток-предшественников при мигрени, а также протромботическое состояние [53]. По данным многочисленных исследований, НИМ более тесно связаны с МА [50, 52, 54, 55]: распространенность НИМ среди пациентов с МА (без поправки на возраст) – 69,2 % (ОШ 5,0; 95 % ДИ 1,4–17,6) [55], среди лиц среднего возраста – 36 % [50]. Потенциальные механизмы, связывающие МА с инсультами и НИМ, включают кортикально распространяющуюся депрессию, повышенную уязвимость мозга к гипоксии, эндотелиальную дисфункцию, усиленную активацию тромбоцитов и вазоконстрикцию. В качестве еще одного потенциального базового механизма инсультов и «немых» инфарктов при МА рассматривается парадоксальная эмболия, возникающая в результате дефекта межпредсердной перегородки (foramen ovale), который обычен у пациентов с МА [50, 56]. Большинство авторов считают, что значимость связи НИМ с МА определяется локализацией НИМ. Однако в различных исследованиях значимая связь между НИМ и МА установлена для НИМ с разной локализацией: только для кортикальных НИМ [50], для мозжечковых и кортикальных НИМ [55], преимущественно для мозжечковых НИМ [57], для мозжечковых и стволовых НИМ [58], для НИМ вне мозжечка и ствола мозга [54].

Ретинопатия. Независимо от других факторов риска ретинопатия может рассматриваться в качестве фактора риска «немых» инфарктов и прогрессирования ПБВ [37], поскольку отношение шансов развития НИМ при наличии микрососудистых поражений сетчатки составляет 1,31 (95 % ДИ 1,05–1,64) [59, 60], а после коррекции по демографическим факторам и факторам кардиоваскулярного риска – 3,19 (95 % ДИ 1,56–6,50) [61].

Сужение вен сетчатки в области пересечения артериальных и венозных сосудов тесно связано с НИМ (ОШ 2,48; 95 % ДИ 1,39–4,40), с ПБВ (ОШ 2,12; 95 % ДИ 1,18–3,81), а также с прогрессированием ПБВ (ОШ 2,22; 95 % ДИ 1,00–5,88) [61]. Наличие микрососудистых аномалий сетчатки серьезно повышает заболеваемость НИМ: в среднем за 10,5 года среди лиц среднего возраста с ретинопатией, но без инсультов в анамнезе «немой» инфаркт развивается у 16,2 %, новые

ПБВ – у 24,2 %, а у 6,1 % пациентов выявляются признаки прогрессирования ПБВ [61].

Метаболический синдром. Метаболический синдром, складывающийся из высокого АД, сниженного уровня глюкозы натощак, высокого уровня триглицеридов, аномального уровня ЛПВП и абдоминального ожирения (окружность талии/индекс массы тела, ИМТ) тесно связан с асимптомными поражениями мозга, особенно в пожилой популяции (> 65 лет) [6, 62], хотя подобные тенденции были выявлены также у практически здоровых молодых людей и у лиц среднего возраста [6, 63, 64]. Метаболический синдром в целом (≥ 3 из 5 компонентов) и каждый из его компонентов в отдельности коррелируют с наличием НИМ (табл. 1), при этом количество «немых» поражений мозга прямо пропорционально числу компонентов метаболического синдрома [3, 6, 7].

Среди компонентов метаболического синдрома наиболее значимым независимым фактором риска НИМ является *высокое АД* (ОШ 3,75; 95 % ДИ 2,01–6,85) [6, 62]. Распространенность НИМ высока и среди лиц с гиперлипидемией – до 64 % [7]. Анализ с поправками на факторы риска, указанные в табл. 1, а также абдоминальное ожирение, гиперурикемию, препараты, снижающие уровень липидов, показал, что столь же значимый фактор риска НИМ, как и высокое АД, – *уровень холестерина в плазме* (ОШ 3,74; 95 % ДИ 1,45–9,68) [65]. Из 5 компонентов метаболического синдрома большинство исследователей третьим по значению фактором риска асимптомных поражений мозга считают *абдоминальное ожирение* [6]. Среди показателей, связанных с абдоминальным ожирением, несмотря на дискуссию вокруг степени значимости, независимыми факторами риска НИМ признаны: *окружность талии* (согласно данным разных авторов, ОШ 0,92; 95 % ДИ 0,59–1,45 [63]; ОШ 1,23; 95 % ДИ 0,72–2,09 [64]; ОШ 2,47; 95 % ДИ 1,27–4,78 ($p < 0,01$) [66]) и *ИМТ* (от ОШ 1,55; 95 % ДИ 1,05–2,27 [7] до ОШ 4,31; 95 % ДИ 2,40–7,71 [3]). По данным одних авторов, НИМ выявляют у лиц среднего и старшего возраста с ИМТ = $(22,1 \pm 3,2)$ кг/м² и у лиц старше 81 года при ИМТ = $(21,2 \pm 2,8)$ кг/м² [6]. Согласно другим исследованиям, риск развития НИМ повышается при ИМТ ≥ 25 кг/м² (ОШ 1,55; 95 %

ДИ 1,05–2,27) [3]. Некоторые исследователи используют усредненный пороговый показатель ИМТ = $(23,0 \pm 3,2)$ кг/м² для лиц в возрасте от 40 до 93 лет [15]. Ряд авторов предлагают в качестве фактора риска асимптомных поражений мозга рассматривать не общий объем жира, а процент висцеральной жировой ткани, поскольку данный показатель абдоминального ожирения четко коррелирует с атеросклерозом и ишемическими поражениями сосудов мозга [67, 68]. Кроме того, висцеральное отложение жира при индексе ≥ 100 см² независимо от возраста, кардиоваскулярных факторов риска, других показателей ожирения (ИМТ, окружность талии) связано с наличием асимптомных поражений мозга [68].

Биохимические факторы сосудистого риска. Общий риск возникновения асимптомных поражений мозга имеет тесную не зависимость от иных кардиоваскулярных факторов риска связь с гипергомоцистеинемией (табл. 1) [3, 6, 7]. При уровне гомоцистеина в плазме $\geq 10,67$ мкмоль/л вероятность развития НИМ повышается в разы (ОШ 5,97; 95 % ДИ 2,74–13,04) [66]. Механизм действия гипергомоцистеинемии в развитии ишемии малых сосудов мозга может заключаться либо в прямом токсическом поражении нейронов, либо в стимуляции атеросклероза путем поражения сосудистой стенки в результате повреждения эндотелиальных клеток, повышенной агрегации тромбоцитов (за счет увеличенного синтеза тромбоксана А₂ и сниженного синтеза простаглицлина) и аномального фибринолиза (из-за ухудшения эндотелийзависимой вазодилатации и усиления связывания липопротеина с фибрином) [69]. Сочетание всех указанных компонентов васкулярного поражения вызывает повышение частоты НИМ у пациентов с гипергомоцистеинемией до 69 % [7].

В группу факторов риска НИМ включают и ряд тромбоцитарных факторов, связанных с АДФ-индуцируемой гиперагрегацией тромбоцитов, поскольку способность к гиперкоагуляции может вносить значительный вклад в липогиалинозные и атеротромботические изменения малых перфорирующих артериол мозга [70]. При утренних скачках АД увеличение уровня фактора фон Виллебранда (196,6 % по сравнению со 150,1 % у пациентов без НИМ; $p < 0,01$) и спонтанная агрегация ма-

лого объема тромбоцитов ($p < 0,01$) в кровяном русле особенно тесно связаны с развитием множественных НИМ (более 3) у пожилых пациентов с гипертензией ($p < 0,05$) [70]. Согласно результатам множественного регрессионного анализа отношение шансов для множественных НИМ при утренней спонтанной агрегации малого объема тромбоцитов у данных пациентов составляет 3,0 ($p < 0,05$), а при утреннем увеличении уровня фактора фон Виллебранда – 3,3 ($p < 0,05$) [22]. У гипертоников среднего возраста (≤ 54 года) с выявленными асимптомными поражениями мозга по сравнению с пациентами с гипертензией без НИМ также увеличены уровни: протромбинового фрагмента F1+2 и фактора фон Виллебранда – в 2 раза, а фактора X, являющегося предиктором риска тромбоза, – на 30 % [41].

Риск развития НИМ у неврологически здоровых субъектов увеличивается при повышении содержания С-реактивного белка (ОШ 2,89; 95 % ДИ 1,12–7,47) [21], при уровне С-реактивного белка $\geq 0,25$ мг/дл это отношение возрастает до 3,27 ($p < 0,001$) [66]. При сочетании высокой концентрации С-реактивного белка со значительными утренними скачками АД повышается не только риск развития НИМ, но и угроза клинического инсульта (ОШ 5,77; 95 % ДИ 2,11–15,81) [21]. Механизм участия С-реактивного белка в развитии «немых» поражений мозга не совсем ясен. При хроническом эндотелиальном воспалении, характерном для болезни малых сосудов мозга [71], уровень С-реактивного белка может увеличиваться как ответ на ишемическое поражение ткани [72].

Уровни таких маркеров кардиоваскулярного риска, как N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и сердечный тропонин T, также независимо связаны с риском развития НИМ и ПБВ [73]. В ходе проспективного эпидемиологического исследования ARICS (1985–2016 гг.) [74] было

установлено, что по сравнению с добровольцами с нормальными показателями исследуемых маркеров у лиц с исходно высоким уровнем NT-proBNP и сердечного тропонина T (в 1987–1989 гг.) количество асимптомных поражений мозга было значительно выше (ОШ 3,50; 95 % ДИ 2,03–6,20 и ОШ 3,03; 95 % ДИ 1,57–5,82 соответственно), а на стадии дальнейшего наблюдения (в 2004–2006 гг.) у лиц с повышенной концентрацией NT-proBNP выявлено большее количество новых НИМ (ОШ 2,18; 95 % ДИ 1,38–3,47) [73].

Инвазивные методы. Асимптомные ишемические поражения мозга развиваются в 88 % случаев ($p = 0,029$) у пациентов с тяжелым стенозом после проведения транскатетерной замены клапана аорты [75]. «Немые» инфаркты мозга обнаруживаются и после абляции левого предсердия у пациентов с предсердной фибрилляцией, при этом степень риска НИМ связана с типом применяемой абляционной техники: более высокий риск «немых» церебральных событий ассоциирован с использованием обменных катетеров с одиночным доступом по сравнению с абляционными техниками, использующими несколько катетеров (диагностических и терапевтических) одновременно [43].

Описанные результаты популяционных исследований демонстрируют, что многочисленные патологии васкулярного генеза являются факторами риска развития асимптомных поражений головного мозга и оказывают значительный сочетанный эффект. В связи с этим среди пациентов с церебро- и кардиоваскулярными патологиями должна быть выделена популяция лиц с высоким риском развития/наличия НИМ. В отношении этой популяции существует необходимость, с одной стороны, нейровизуализации в целях выявления субклинических поражений мозга, а с другой – проведения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития новых НИМ/ПБВ.

Список литературы

1. Fisher C. M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts / C. M. Fisher // *Neurology*. – 1965. – V. 15. – P. 774–784.
2. ICD-11 Beta Draft – World Health Organization [Электронный ресурс] / Режим доступа : <http://www.who.int/classifications/icd11>.
3. Fanning J. P. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts / J. P. Fanning, A. A. Wong, J. F. Fraser // *BMC Med*. – 2014. – V. 12. – P. 119–129.

4. Emerging spectra of silent brain infarction / J. P. Fanning, A. J. Wesley, A. A. Wong, J. F. Fraser // *Stroke*. – 2014. – V. 45, № 11. – P. 3461–3471.
5. Silent brain infarction – a review of recent observations / K. R. Kovacs, D. Czuriga, D. Bereczki [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2013. – V. 8, № 5. – P. 334–347.
6. *Lim J. S.* Risk of «silent stroke» in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives / J. S. Lim, H. M. Kwon // *Clin. Interv. Aging*. – 2010. – V. 5. – P. 239–251.
7. The «silence» of silent brain infarctions may be related to chronic ischemic preconditioning and nonstrategic locations rather than to a small infarction size / C. Feng, X. Bai, Y. Xu [et al.] // *Clinics. (Sao Paulo)*. – 2013. – V. 68, № 3. – P. 365–369.
8. The prevalence and risk factor analysis of silent brain infarction in patients with first-ever ischemic stroke / S. H. Oh, N. K. Kim, S. H. Kim [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2010. – V. 293, № 1–2. – P. 97–101.
9. White matter hyperintensities of presumed vascular origin: a population-based study in rural Ecuador (The Atahualpa Project) / O. H. Del Brutto, R. M. Mera, V. J. Del Brutto [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2014. – V. 55, № 12. – P. 2077–2078.
10. *Moran C.* Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes / C. Moran, T. G. Phan, V. K. Srikanth // *Int. J. Stroke*. – 2012. – V. 7, № 1. – P. 36–46.
11. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study / L. Blanco-Rojas, A. Arboix, D. Canovas [et al.] // *BMC Neurol.* – 2013. – V. 13. – P. 203–209.
12. Intracerebral monitoring of silent infarcts after subarachnoid hemorrhage / R. Helbok, R. C. Madineni, M. J. Schmidt [et al.] // *Neurocrit. Care*. – 2011. – V. 14, № 2. – P. 162–167.
13. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy / W. T. Kimberly, A. Gilson, N. S. Rost [et al.] // *Neurology*. – 2009. – V. 72. – P. 1230–1235.
14. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy / Y. Okamoto, M. Ihara, H. Tomimoto [et al.] // *Neurology*. – 2010. – V. 74, № 1. – P. 93.
15. Sex differences in the risk profile and male predominance in silent brain infarction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study / Y. Takashima, Y. Miwa, T. Mori [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2010. – V. 33. – P. 748–752.
16. Investigating silent strokes in hypertensives: a magnetic resonance imaging study (ISSYS): rationale and protocol design / I. Riba-Llena, C. I. Jarca, X. Mundet [et al.] // *BMC Neurol.* – 2013. – V. 13. – P. 130–137.
17. Prevalence and associated factors of silent brain infarcts in a Mediterranean cohort of hypertensives / P. Delgado, I. Riba-Llena, J. L. Tovar [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – V. 64, № 3. – P. 658–663.
18. Association between silent brain infarct and arterial stiffness indicated by brachial-ankle pulse wave velocity / N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu, Y. Kita // *Intern. Med.* – 2012. – V. 51, № 9. – P. 1003–1008.
19. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / R. F. Gottesman, J. Coresh, D. J. Catellier [et al.] // *Stroke*. – 2010. – V. 41. – P. 3–8.
20. *Гафуров Б. Г.* Клинико-патогенетическая характеристика «немых» лакунарных инфарктов мозга у больных артериальной гипертензией / Б. Г. Гафуров, А. А. Алимова // *Мед. альманах*. – 2009. – № 1, вып. 6. – С. 113–115.
21. The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events / M. Shimizu, J. Ishikawa, Y. Yano [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2011. – V. 219, № 1. – P. 316–321.
22. Morning blood pressure surge, morning platelet aggregation, and silent cerebral infarction in older Japanese hypertensive patients / K. Kario, Y. Yano, T. Matsuo [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – V. 29, № 12. – P. 2433–2439.
23. Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease / S. R. Waldstein, E. L. Siegel, D. Lefkowitz [et al.] // *Stroke*. – 2004. – V. 35. – P. 1294–1298.

24. Lee H. Y. Aging and arterial stiffness / H. Y. Lee, B. H. Oh // *Circ. J.* – 2010. – V. 74. – P. 2257–2262.
25. Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study / R. Hatanaka, T. Obara, D. Watabe [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – V. 31. – P. 329–337.
26. Pulse wave velocity is associated with β -amyloid deposition in the brains of very elderly adults / T. M. Hughes, L. H. Kuller, E. J. Barinas-Mitchell [et al.] // *Neurology.* – 2013. – V. 81, № 19. – P. 1711–1718.
27. Mechanical stresses, arterial stiffness, and brain small vessel diseases: Shimanami Health Promoting Program Study / Y. Okada, K. Kohara, M. Ochi [et al.] // *Stroke.* – 2014. – V. 45, № 11. – P. 3287–3292.
28. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review / J. Singer, J. N. Trollor, B. T. Baune [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2014. – V. 15. – P. 16–27.
29. The association of ankle-brachial index with silent cerebral small vessel disease: results of the Atahualpa Project / O. H. Del Brutto, M. J. Sedler, R. M. Mera [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2015. – doi: 10.1111/ijvs.12450. [Epub ahead of print].
30. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI) / N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu, Y. Kita // *Hypertens. Res.* – 2012. – V. 35, № 7. – P. 756–760.
31. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects / S. Y. Choi, H. E. Park, H. Seo [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2013. – V. 20, № 2. – P. 178–185.
32. Aortic pulse wave velocity predicts focal white matter hyperintensities in a biracial cohort of older adults / C. Rosano, N. Watson, Y. Chang [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – V. 61, № 1. – P. 160–165.
33. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community / C. W. Tsao, S. Seshadri, A. S. Beiser [et al.] // *Neurology.* – 2013. – V. 81, № 11. – P. 984–991.
34. LA volumes and reservoir function are associated with subclinical cerebrovascular disease: the CABL (Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions) study / C. Russo, Z. Jin, R. Liu [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2013. – V. 6. – P. 313–323.
35. Subclinical left ventricular dysfunction and silent cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study / C. Russo, Z. Jin, S. Homma [et al.] // *Circulation.* – 2013. – V. 128, № 10. – P. 1105–1111.
36. Increased intima–media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factor for silent brain infarcts / K. Inoue, M. Matsumoto, T. Shono [et al.] // *J. Stroke & Cerebrovasc. Dis.* – 2007. – V. 16, № 1. – P. 14–20.
37. Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting / A. Ito, T. Goto, K. Maekawa [et al.] // *J. Anesth.* – 2012. – V. 26, № 3. – P. 405–411.
38. Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque hemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging / T. Saam, H. Hetterich, V. Hoffmann [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – V. 62, № 12. – P. 1081–1091.
39. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis / A. Gupta, H. Baradaran, A. D. Schweitzer [et al.] // *Stroke.* – 2013. – V. 44, № 11. – P. 3071–3077.
40. The analysis of the connection between plaque morphology of asymptomatic carotid stenosis and ischemic brain lesions / D. Milosević, J. Pasternak, V. Popović [et al.] // *Vojnosanit. Pregl.* – 2013. – V. 70, № 11. – P. 993–998.
41. Subcortical ischemic change in young hypertensive patients: frequency, effect on cognitive performance and relationship with marker of endothelial and haemostatic activation / D. Consoli, A. Di Carlo, D. Inzitari [et al.] // *Eur. J. Neurology.* – 2007. – V. 14. – P. 1222–1229.
42. Lysophosphatidic acid level and the incidence of silent brain infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation / Z. G. Li, Z. C. Yu, Y. P. Yu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2010. – V. 11, № 10. – P. 3988–3998.
43. Exchanging catheters over a single transseptal sheath during left atrial ablation is associated with a higher risk for silent cerebral events / T. Deneke, K. Nentwich, R. Schmitt [et al.] // *Indian Pacing Electrophysiol. J.* – 2014. – V. 14, № 5. – P. 240–249.

44. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review / T. Deneke, P. Jais, M. Scaglione [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2015. – doi: 10.1111/jce.12608. [Epub ahead of print].
45. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale / A. Nozari, E. Dilekoz, I. Sukhotinsky [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2010. – V. 67. – P. 221–229.
46. Paradoxical embolism as a cause of silent brain infarctions in healthy subjects: the ICONS study (Identification of Cause of Silent Cerebral Infarction in Healthy Subjects) / S. J. Kim, H. Y. Shin, Y. S. Ha [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – V. 20, № 2. – P. 353–360.
47. Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis / G. Jayasooriya, A. Thapar, J. Shalhoub, A. H. Davies // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – V. 54, № 1. – P. 227–236.
48. *Hougaard A.* Migraine and structural abnormalities in the brain / A. Hougaard, F. M. Amin, M. Ashina // *Curr. Opin. Neurol.* – 2014. – V. 27, № 3. – P. 309–314.
49. Migraine and stroke: «vascular» comorbidity / D. Guidetti, E. Rota, N. Morelli, P. Immovilli // *Front. Neurol.* – 2014. – V. 5, article 193. – P. 1–11.
50. Migraine with aura and silent brain infarcts lack of mediation of patient foramen ovale / L. Calviere, P. Tall, P. Massabuau [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – V. 20, № 12. – P. 1560–1565.
51. *Sacco S.* Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease / S. Sacco, T. Kurth // *Cur. Cardiol. Rep.* – 2014. – V. 16, № 9, article 524. – P. 1–7.
52. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis / A. Bashir, R. B. Lipton, S. Ashina, M. Ashina // *Neurology.* – 2013. – V. 81, № 14. – P. 1260–1268.
53. *Guegan-Massardier E.* Migraine and vascular risk / E. Guegan-Massardier, C. Lucas // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2013. – V. 169, № 5. – P. 397–405.
54. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based epidemiology of vascular ageing-MRI study / T. Kurth, S. Mohamed, P. Maillard [et al.] // *BMJ.* – 2011. – V. 342. – P. 735–737.
55. Predictors of migraine subtypes in young adults with ischemic stroke: the italian project on stroke in young adults / A. Pezzini, M. Grassi, C. Lodigiani [et al.] // *Stroke.* – 2011. – V. 42. – P. 17–21.
56. *Kurth T.* Migraine and stroke: a complex association with clinical implications / T. Kurth, H. Chabriat, M. G. Bousser // *Lancet Neurol.* – 2012. – V. 11. – P. 92–100.
57. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts / A. I. Scher, L. S. Gudmundsson, S. Sigurdsson [et al.] // *JAMA.* – 2009. – V. 301. – P. 2563–2570.
58. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions / M. C. Kruit, M. A. van Buchem, P. A. Hofman [et al.] // *JAMA.* – 2004. – V. 291. – P. 427–434.
59. Microvascular lesions in the brain and retina: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study / C. Qiu, M. F. Cotch, S. Sigurdsson [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2009. – V. 65. – P. 569–576.
60. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / L. S. Cooper, T. Y. Wong, R. Klein [et al.] // *Stroke.* – 2006. – V. 37. – P. 82–86.
61. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study / N. Cheung, T. Mosley, A. Islam [et al.] // *Brain.* – 2010. – V. 133, № 7. – P. 1987–1993.
62. Significant association of metabolic syndrome with silent brain infarction in elderly people / H. M. Kwon, B. J. Kim, J. H. Park [et al.] // *J. Neurol.* – 2009. – V. 256. – P. 1825–1831.
63. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people / H. M. Kwon, B. J. Kim, S. H. Lee [et al.] // *Stroke.* – 2006. – V. 37. – P. 466–470.
64. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects / K. Park, N. Yasuda, S. Toyonaga [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2008. – V. 79. – P. 719–721.
65. Are serum cholesterol levels associated with silent brain infarcts? The Seiryu Clinic Study / M. Asumi, T. Yamaguchi, K. Saito [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – V. 210, № 2. – P. 674–677.
66. Prevalence and risk factors of cerebral white matter changes and silent infarcts on brain computed tomography scans among community-dwelling healthy adults: The PRESENT project

Hyunyoung / H. Park, J. H. Jo, J. S. Cheong [et al.] // *Neurology Asia*. – 2014. – V. 19, № 4. – P. 351–356.

67. Body fat distribution as a risk factor for cerebrovascular disease: an MRI-based body fat quantification study / H. S. Karcher, R. Holzwarth, H. P. Mueller [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – V. 35, № 4. – P. 341–348.

68. Visceral fat accumulation is associated with cerebral small vessel disease / K. Yamashiro, R. Tanaka, Y. Tanaka [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2014. – V. 21, № 4. – P. 667–673.

69. Different impact of hyperhomocysteinemia on cerebral small vessel ischemia and cervico-cerebral atherosclerosis in non-stroke individuals / S. Y. Park, S. A. An, H. B. Lee [et al.] // *Thromb. Res.* – 2013. – V. 131, № 1. – P. 12–16.

70. *Ono K.* Correlation between increased platelet ADP aggregability and silent brain infarcts / K. Ono, H. Arimoto, T. Shirotani // *Brain Nerve*. – 2012. – V. 64, № 2. – P. 185–189.

71. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study / E. J. van Dijk, N. D. Prins, S. E. Vermeer [et al.] // *Circulation*. – 2005. – V. 112. – P. 900–905.

72. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction / T. Hoshi, K. Kitagawa, H. Yamagami [et al.] // *Stroke*. – 2005. – V. 36. – P. 768–772.

73. Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis risk in communities study / R. T. Dadu, M. Fornage, S. S. Virani [et al.] // *Stroke*. – 2013. – V. 44, № 7. – P. 1803–1808.

74. Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). – Режим доступа :

<https://www2.csc.unc.edu/aric/>.

75. Silent ischemic brain lesions after transcatheter aortic valve replacement: lesion distribution and predictors / M. Samim, J. Hendrikse, H. B. van der Worp [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Jan 18. [Epub ahead of print].

І.М. Нікішкова, В.М. Міщенко

ВАСКУЛЯРНІ ПАТОЛОГІЇ ЯК ЧИННИКИ РИЗИКУ АСИМПТОМНИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

У статті обговорюються дані літератури, що пов'язані з проблемою ролі церебро- та кардіо-васкулярних патологій у розвитку асимптомних уражень мозку. Комплексний аналіз результатів численних популяційних досліджень дозволив сформулювати чітку схему ступенів значущості окремих васкулярних патологій, а також їх поєднань з точки зору загрози виникнення «німих» інфарктів та ураження білої речовини мозку.

Ключові слова: асимптомні ураження головного мозку, «німі» інфаркти мозку, ураження білої речовини, церебро- та кардіоваскулярні патології, чинники ризику.

І.М. Nikishkova, V.M. Mishchenko

VASCULAR PATHOLOGIES AS RISK FACTORS OF ASYMPTOMATIC BRAIN DAMAGES: A REVIEW

In the article literature data concerning the problem of role of cerebro- and cardiovascular pathologies in development of asymptomatic brain damages are discussed. An integrated analysis of results of numerous population studies allowed formation of a clear scheme of levels of significance for certain vascular pathologies and their combinations from the point of view of hazard of the development of silent brain infarcts and white matter lesions.

Key words: asymptomatic brain damages, silent brain infarct, white matter lesions, cerebro- and cardiovascular pathologies, risk factors.

Поступила 18.02.15

ХІРУРГІЯ

УДК 616.149-008.341.1:616.145.158.-092-07

*Д.А. Мирошниченко**Харьковский национальный медицинский университет***ДИНАМИКА ДАВЛЕНИЯ В ВОРОТНОЙ ВЕНЕ У БОЛЬНЫХ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Проведен анализ результатов измерений давления в воротной вене в динамике. Вначале проводили диагностическую спленоартериографию с использованием метода временной баллонной окклюзии в селезеночной артерии у больных портальной гипертензией в зависимости от уровня портального блока. Если давление в воротной вене снижалось, то проводили эмболизацию ветвей чревного ствола, если нет – эмболизацию левой желудочной артерии. Также прослежены изменения давления на 7-е и 14-е сутки.

Ключевые слова: *давление в воротной вене, баллонная окклюзия, портальная гипертензия, эмболизация, редукция селезеночного кровотока.*

Лечение больных портальной гипертензией (ПГ) является одной из самых сложных проблем современной гепатологии. Наиболее тяжелым и трудно прогнозируемым осложнением заболевания является кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка [1, 2], летальность от которого составляет 35–70 % [3]. В тех случаях, когда гемостаз проводится без применения эндоскопических и оперативных методов лечения, рецидив кровотечения в течение года развивается у 50–70 % больных, при двухлетнем наблюдении – у 80–90 % [4]. Рецидив кровотечения во время одной госпитализации, который возникает у 20–40 % пациентов, увеличивает летальность до 80 % [5]. Средняя продолжительность жизни после первого пищеводно-желудочного кровотечения составляет около 19 месяцев [4].

Сложность патофизиологических перестроек в организме, связанных с гемодинамическими нарушениями при ПГ, на современном этапе не позволяет окончательно четко решить вопросы лечения этого осложнения, что делает проблему трудноразрешимой [6].

Несмотря на большой опыт применения разных методик, до настоящего времени не выработаны единые рекомендации по выбору тактики ведения пациентов в зависимости от типа ПГ, выраженности осложнений и т. д. [7]. Большинство методов касаются использования только какого-либо одного подхода в лечении больных. Кроме того, большинство применяемых методик требует высокого уровня технического оснащения лечебных учреждений, в которых проводится лечение больных, а также наличия специально подготовленных специалистов [8].

Перспективным направлением в решении данной проблемы являются внедрение и совершенствование миниинвазивных методик лечения на основании патогенетического подхода и тактических мероприятий к коррекции осложнений ПГ [9]. Патогенетическая обоснованность их, а также минимизированная опасность тяжелых послеоперационных осложнений свидетельствуют о необходимости развития этого направления и разработки индивидуализированных способов коррекции нарушений гепатоспланхни-

© Д.А. Мирошниченко, 2015

ческого кровообращения, обуславливающих возникновение осложнений ПГ [5].

Материал и методы. Нами проанализированы результаты лечения 61 больного с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, находившихся на лечении в клинике ГУ «ИОНХ им. В.Т. Зайцева НАМНУ». Мужчин было 31 (50,8 %), женщин – 30 (41,2 %). Средний возраст обследованных больных составил (44,3±14,6) года. Большинство пациентов составили лица трудоспособного возраста (до 60 лет) – 51 (83,6 %) больной, что свидетельствует о социальной значимости рассматриваемой проблемы.

Диагноз ПГ устанавливали путем комплексного обследования больных, включающего оценку общего состояния, уровня сознания, состояния психики, а также данные лабораторных анализов (общеклинического, биохимического, коагулологического анализов, определения дефицита циркулирующей крови, исследования мочи).

В зависимости от уровня ПГ больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 49 (80,3 %) больных с внутриворотной портальной гипертензией (ВПГ), во вторую – 12 (19,7 %) больных с внепеченочной формой портальной гипертензии (ВНПГ).

Среди причин развития ВПГ были: цирроз печени – у 19 (31,1 %) больных, цирроз – рак печени – у 12 (19,7 %), рак печени – у 9 (14,8 %) больных; причинами ВНПГ – рак головки поджелудочной железы – у 10 (16,4 %) больных, киста поджелудочной железы – у 7 (11,5 %) больных, опухоль брюшинного пространства (нейринома брюшинного пространства больших размеров) – у 3 (4,9 %) больных и пупочный сепсис в анамнезе – у 1 (1,6 %) больного.

Давление в воротной вене изучали путем измерения давления заклинивания в печеночных венах до и после миниинвазивного оперативного лечения.

Все ангиографические исследования и рентгенохирургические вмешательства были выполнены в рентгенооперационной на ангиографических аппаратах «Integris Allura 12 C» фирмы Phillips (Голландия) и «Tridoros-Optimatic-1000» фирмы Siemens (Германия) с использованием ионных и неионных водо-

растворимых йодсодержащих контрастных средств (раствор омнипака 300 и 350 мг и/или визипака 320 мг). В качестве эмболизирующего материала при проведении эмболизации использовали нелизирующиеся микроэмболы (фрагменты пенополиуретана) и металлические спирали типа Гиантурко.

При повышении давления в воротной вене выше 300 мм вод. ст. и развитии портального криза выполняли эмболизации селезеночной артерии в целях редукции селезеночного кровотока у 59 (96,7 %) больных, из них в сочетании с эмболизацией ветвей левой желудочной артерии – у 13 (20 %), с эмболизацией печеночных артерий – у 5 (7,7 %), с внутриаортальной гемостатической терапией – у 2 (3,1 %) и с чрезкожной чрезпеченочной катетеризацией воротной вены с эмболизацией левой желудочной вены – у 2 (3,1 %).

В ходе исследования выявляли нарушения гепатоспланхического кровообращения и устанавливали показания к выполнению того или иного метода рентгенохирургического вмешательства, в частности, путем проведения диагностической спленоартериографии с использованием метода временной баллонной окклюзионной спленоартериографии, во время которой проводили в просвет селезеночной артерии двухпросветный раздувной баллон с последующим измерением давления заклинивания в печеночных венах [10] до и после миниинвазивного оперативного лечения. Изменение давления в воротной вене регистрировали путем измерения давления заклинивания в печеночных венах.

Результаты исследования. Исходно у всех больных давление в воротной вене было повышено. После раскрытия баллона в просвете селезеночной артерии отмечено падение портального давления у 59 (96,7 %) больных с ВПГ и ВНПГ.

Пятидесяти девяти (96,7 %) пациентам выполнена эмболизация селезеночной артерии. Проксимальная эмболизация селезеночной артерии нами применялась в целях редукции селезеночного кровотока у 17 (27,9 %) больных, из них у 6 (9,8 %) больных с ВНПГ и как первый этап предоперационной подготовки для уменьшения интраоперационной кровопотери. Комбинированную дис-

тально-паренхиматозную эмболизацию селезеночной артерии применили у 29 (47,5 %) больных, из них у 7 (11,5 %) больных с ВНПГ и у 22 (36,1 %) при давлении в воротной вене выше 350 мм вод. ст. с явлениями гиперспленизма. У больных с гиперспленизмом и давлением в воротной вене не более 350 мм вод. ст. проводились паренхиматозные эмболизации синтетическими эмболами у 13 (21,3 %) больных обеих групп, из них у 10 (16,4 %) пациентов в группе с ВПГ, у 3 (4,9 %) – в группе с ВНПГ.

После раздувания баллона в селезеночной артерии давление в воротной вене снижалось в среднем в 2,5 раза в группах больных с ВПГ (с V_{med} исходно 402,6 мм вод. ст. до V_{med} 280,4 мм вод. ст.), и ВНПГ (с V_{med} исходно 382,2 мм вод. ст. до V_{med} 271,2 мм вод. ст.).

Критерием адекватно выполненной редукции селезеночного кровотока считали появление рефлюкса контрастного вещества в чревный ствол, а также снижение давления в воротной вене в среднем на 80–120 мм вод. ст. при измерении окклюзионного давления в печеночных венах.

У 2 (3,3 %) больных, у которых давление в воротной вене определить не удалось, методом выбора рентгенохирургического вмешательства послужила эмболизация ветвей левой желудочной вены. При проведении исследования в динамике, на 7-е и 14-е сутки, показатели давления в воротной вене снижались в среднем на (12,8±3,8) мм вод. ст. в обеих группах.

Характерным специфическим осложнением после эмболизации воротной вены

являлось развитие постэмболизационного синдрома. Данное осложнение наблюдалось у 52 (85,2 %) больных. Больным проводилась комплексная симптоматическая терапия, включающая применение анальгетиков, антибиотиков широкого спектра действия, спазмолитиков, ингибиторов протеаз и протонной помпы.

Учитывая данные измерения давления в воротной вене, можно объективно судить о патогенетическом механизме снижения объемного кровотока в ветвях чревного ствола с соответствующим снижением данного показателя в воротной вене при коррекции гипердинамического состояния селезеночного кровотока.

Выводы

Выполнение селективной эмболизации ветвей чревного ствола у больных портальной гипертензией, осложненной кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, является патогенетически обоснованным и доказанным инструментальным методом исследования, а также безопасным хирургическим вмешательством.

Эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии в целях редукции селезеночного кровотока не сопровождается большой частотой осложнений, а коррекция портальной гипертензии происходит вследствие разгрузки гепатоспленального бассейна.

Перспективность исследования – усовершенствование новых методов рентгенохирургических вмешательств в зависимости от уровня портальной гемодинамики.

Список литературы

1. Ерамишанцев А. К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка / А. К. Ерамишанцев // *Анналы хир. гепатологии*. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 8–15.
2. Совершенствование оценки риска кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода / Г. К. Жерлов, Н. С. Рудая, А. П. Кошевой [и др.] // *Анналы хир. гепатологии*. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 77.
3. Современные принципы лечения больных с портальной гипертензией и кровотечениями из ВРВ пищевода и желудка : тез. докл. на XVII междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (Уфа, 15–17 сентября 2010 г.) / Мин. здр. и соц. разв. РФ., РАМН [и др.]. – Уфа : МЗСР РФ, 2010. – 302 с.
4. HVPG reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis. A systematic review / G. D'Amico, J. C. Garcia-Pagan, A. Luca, J. Bosch // *Gastroenterology*. – 2006. – V. 131 (5). – P. 1611–1624.

5. Портальная гипертензия и её осложнения / [Бойко В. В., Никишаев В. И., Русин В. И. и др.] ; под ред. В. В. Бойко. – Харьков : «ФОРМ-Мартиняк», 2008. – 335 с.
6. *Гарбузенко Д. В.* Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени: патогенез, профилактика, лечение : методическое пособие / Д. В. Гарбузенко. – Челябинск : Издательский дом «Восточные ворота», 2004. – 63 с.
7. *Грубник В. Ю.* Метод миниинвазивной операции по поводу варикозно-измененных вен дна желудка / В. Ю. Грубник, К. О. Воротынцева, В. В. Грубник // Клінічна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 41–43.
8. *Савченко А. В.* Склерозирующая терапия варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при синдроме портальной гипертензии : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / А. В. Савченко. – Минск, 2009. – 20 с.
9. Применение инфузионной порт-системы Celsite при экспериментальном циррозе печени / Ш. Х. Ганцев, Б. А. Абдурахманов, О. К. Кулакеев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 5. – С. 687–690.
10. Заявка на корисну модель № u_2015_03815 від 22.04.15 «Спосіб вибору тактики рентгенохірургічного лікування кровотеч із варикозно-розширених вен стравоходу та шлунка».

Д.О. Мирошниченко

ДИНАМІКА ТИСКУ У ВОРІТНІЙ ВЕНІ У ХВОРИХ НА ПОРТАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Проведено аналіз результатів вимірювань тиску у ворітній вені в динаміці. Спочатку проводили діагностичну спленоартеріографію з використанням методу тимчасової балонної оклюзії в селезінковій артерії у хворих на портальну гіпертензію залежно від рівня портального блока. Якщо тиск у ворітній вені знижувався, то проводили емболізацію гілок чревного стовбура, якщо ні – емболізацію лівої шлункової артерії. Також простежено зміни тиску на 7-му та 14-ту доби.

Ключові слова: тиск у ворітній вені, балонна оклюзія, портальна гіпертензія, емболізація, редукція селезінкового кровотоку.

Д.А. Myroshnychenko

DYNAMICS IN PORTAL VEIN PRESSURE IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION

The analysis of the results of pressure measurements in the portal vein in the dynamics. Initially, studies were conducted diagnostic splenoportography using the method of temporary balloon occlusion of the splenic artery in patients with portal hypertension depending on the level of the portal block. If the pressure in the portal vein decreased, there was embolization of the branches of the celiac trunk, if not, the embolization of the left gastric artery. Also tracked the change in pressure at 7th and 14th days.

Key words: pressure in the portal vein, balloon occlusion, portal hypertension, embolization, reduction of splenic blood flow.

Поступила 26.01.15

УДК 616.728.2-089.843.009.17.004.67:531.3

Д.А. Синегубов

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗО Украины»

ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Изучена динамика возобновления функции опоры и движения нижних конечностей у 238 больных, которым выполнено двустороннее эндопротезирование тазобедренных суставов. Изучено возобновление статичной функции нижних конечностей методом статометрии. Показано, что после операции эндопротезирования одного тазобедренного сустава равномерное распределение нагрузки на обе нижних конечности происходит в среднем через 6 мес с момента операции. При изучении динамической функции нижних конечностей методом компьютерного анализа ходьбы выявлено, что после эндопротезирования одного тазобедренного сустава происходит кратковременное уменьшение нагрузки на оперируемую конечность, а потом, после 3 мес с момента операции, – постепенное увеличение нагрузки. После эндопротезирования второго тазобедренного сустава первые три месяца с момента операции нагрузка на недавно оперированную нижнюю конечность уменьшалась, при этом длительность опоры на нее при ходьбе также была непродолжительной. После 3 мес с момента второй операции эндопротезирования показатели функции ходьбы обеих конечностей начинали выравниваться и приближались к равным значениям через 6 мес. Таким образом, при двустороннем двоступенчатом эндопротезировании интервал 4–6 мес между операциями эндопротезирования можно рекомендовать как оптимальный для того, чтобы предотвратить дальнейшее функционирование в условиях перегрузки ранее имплантированного эндопротеза.

Ключевые слова: *эндопротезирование, тазобедренный сустав, функции нижних конечностей.*

Двустороннее поражение тазобедренных суставов (ДПТС) относится к тяжелым формам патологии опорно-двигательной системы, при которых отмечается высокий уровень инвалидности пациентов и снижение качества жизни [1–6]. В настоящее время при тяжелых формах ДПТС методом выбора остается двустороннее эндопротезирование тазобедренных суставов [2, 7–9]. В связи с этим целью настоящего исследования было изучение динамики восстановления функции опоры и движения у больных с двусторонним поражением тазобедренных суставов с целью выявить признаки начинающейся перегрузки оперированного сустава и определить сроки операции второго сустава.

Материал и методы. Нами изучена динамика восстановления функции опоры и

ходьбы у 238 пациентов с ДПТС в сроки 3, 6 и 12 мес, прошедшие с момента операции эндопротезирования каждого тазобедренного сустава, в зависимости от различных нозологических форм ДПТС. Для оценки статической функции нижних конечностей при двухопорном вертикальном стоянии применяли метод статометрии [2, 10]. Функцию ходьбы исследовали с помощью компьютерной системы «ОРТО». Устройство представляет собой приставку к IBM – совместимому компьютеру, набор стелек-датчиков пяти размеров и специальную прикладную программу для пользования приставкой. Для анализа восстановления функции ходьбы у пациентов с ДПТС после одно- и двустороннего эндопротезирования мы проводили как качественную оценку полученных графи-

© Д.А. Синегубов, 2015

ческих кривых, так и количественную оценку показателей компьютерного исследования походки. При количественной оценке вычисляли следующие показатели:

- опора на конечность при ходьбе (Н) – определяется по пиковым значениям графической кривой шага;
- продолжительность опоры (Т) – определяется как ширина основания графической кривой шага, выражается в секундах;
- двухопорное время (T_d) – вычисляется как ширина отрезка наложения кривых, полученных при регистрации ходьбы каждой из конечностей, выражается в секундах;
- время переноса конечности (T_{II}) – вычисляется как ширина отрезка между кривыми шага каждой нижней конечности, выражается в секундах. Кроме того, учитывали общую продолжительность шага для каждой нижней конечности (T_{III}), рис. 1.

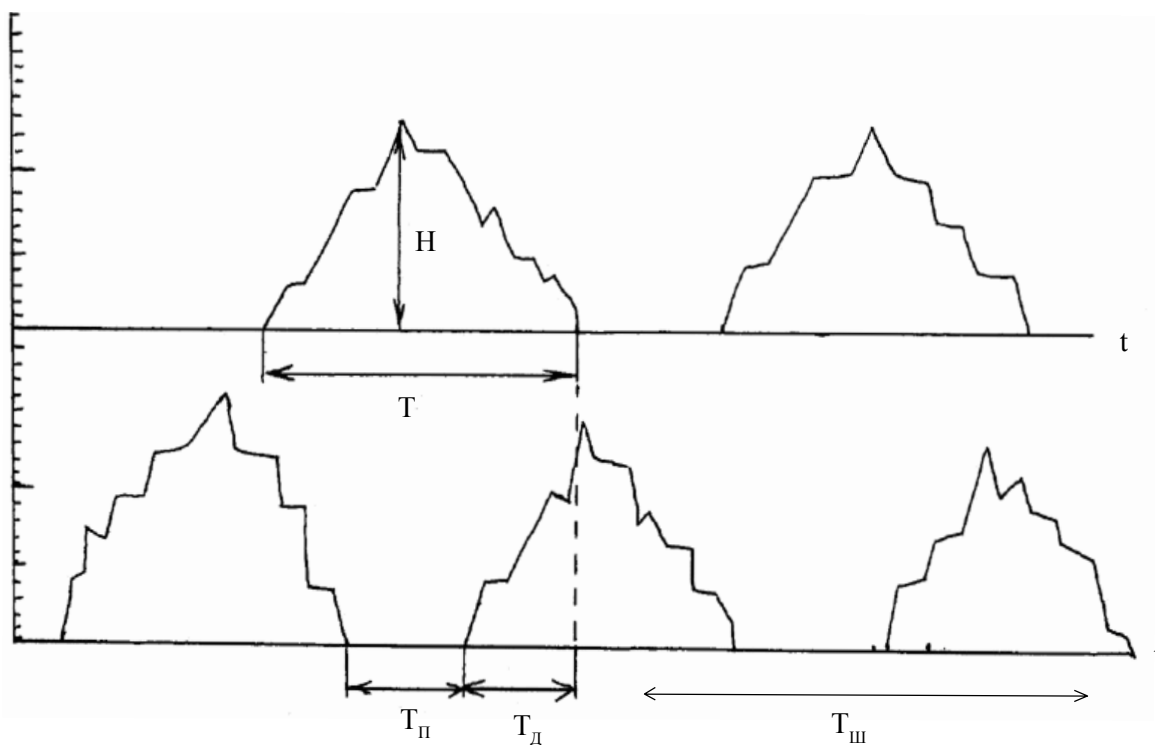


Рис. 1. Схематическое изображение параметров компьютерного анализа походки «ORTO»

Для более наглядного отражения динамики распределения нагрузки на нижние конечности при ходьбе мы определяли два показателя:

- 1) коэффициент асимметрии опоры (КАО) – рассчитывается по формуле $КАО = (H_3 - H_6) / H_3 \times 100 \%$,

где H_3 – нагрузка на здоровую нижнюю конечность; H_6 – нагрузка на пораженную нижнюю конечность. Этот показатель отражает равномерность перераспределения нагрузки на конечности при ходьбе, в норме равен 0–20 % [11].

2) коэффициент асимметрии продолжительности опоры (КАПО) – рассчитывается по формуле

$$КАПО = (T_3 - T_6) / T_3 \times 100 \%,$$

где T_3 – продолжительность опоры на здоровую нижнюю конечность; T_6 – продолжительность опоры на пораженную нижнюю конечность. Этот показатель отражает равномерность продолжительности опоры при ходьбе на каждую нижнюю конечность. В норме не превышает 30 % [11].

Результаты и их обсуждение. Оценив распределение нагрузки при двухопорном вертикальном стоянии до операций эндо-

протезирования, мы установили, что в большинстве наблюдений пациенты больше щадили ту нижнюю конечность, на которой планировалась операция в первую очередь. Лишь в малом числе наблюдений (11,7 % пациентов) конечность, которую планировали оперировать в первую очередь, нагружалась боль-

ше, чем противоположная. Это объясняется тем, что у данных пациентов было выражено суммарное укорочение той конечности, которая была оперирована вторым этапом. При этом при проведении статометрической пробы пациенты не пользовались компенсатором укорочения и средствами дополнительной опоры.

Таким образом, у больных с ДПТС отмечается незначительное снижение нагрузки на «более пораженный» тазобедренный сустав на момент исследования перед операциями эндопротезирования. После выполнения первой операции отмечается снижение опорности оперированной нижней конечности с последующим постепенным возрастанием нагрузки на оперированный сустав. При этом темпы восстановления опорности оперированной конечности зависят от состояния противоположного тазобедренного сустава и нозологической формы ДПТС. Так, при двустороннем асептическом некрозе головки бедренной кости (АНГБК) и системных воспалительных заболеваниях восстановление нагрузки на оперированную конечность происходило раньше, чем у больных с двусторонним идиопатическим коксартрозом (ИК) и двусторонним диспластическим коксартрозом (ДК). Уже через 3 мес после операции эндопротез начинал функционировать в условиях избыточных нагрузок вследствие щажения неоперированной нижней конечности. При ИК и ДК увеличение нагрузки на оперированный сустав происходило более плавно.

После эндопротезирования второго тазобедренного сустава изменение нагрузки на оперированную конечность также проходит через период максимального щажения в послеоперационном периоде с последующим восстановлением нагрузки. В среднем нагрузка на конечность, оперированную во вторую очередь, восстанавливалась через 4–6 месяцев (рис. 2).

У пациентов с ИК после операции на одном тазобедренном суставе восстановление нагрузки на оперированную нижнюю конечность происходило в течение более длительного периода времени, чем при других нозологических формах ДПТС. Через 6 мес после операции происходило постепенное перераспределение нагрузки в сторону ее увеличения на оперированный тазобедренный

сустав. После эндопротезирования второго тазобедренного сустава к 6 мес после операции нагружение обоих тазобедренных суставов приближалось к одинаковым значениям, восстанавливаясь окончательно в сроки 7–12 мес.

В группе пациентов с ДК после эндопротезирования одного тазобедренного сустава изменение нагрузки на оперированную конечность проходило через период ее уменьшения в течение первых трех месяцев после операции. Затем нагрузка на оперированную нижнюю конечность увеличивалась и к 6 мес превышала нормальные значения, т. е. 50 % от массы тела. После эндопротезирования второго тазобедренного сустава нагрузка на оперированную конечность восстанавливалась также к 6 мес с момента операции. Однако нами было отмечено, что восстановление нагрузки происходило у пациентов пожилого возраста медленнее, чем у молодых.

При АНГБК в связи с выраженностью боли и функциональных нарушений в противоположном тазобедренном суставе происходит более быстрое увеличение нагрузки на оперированную конечность, чем при ИК и ДК. Таким образом, через 3 мес после эндопротезирования первого тазобедренного сустава нагрузка на обе нижние конечности практически выравнивается, а затем, уже к 6 мес после операции, нагрузка на оперированный сустав достигает значений свыше 60 % от массы тела пациента, что свидетельствует о его перегрузке. После эндопротезирования второго тазобедренного сустава выравнивание нагрузки на нижние конечности происходит к 4–6 мес с момента операции.

Несколько отличается картина восстановления функции опоры нижних конечностей у пациентов с системными воспалительными заболеваниями. В этом случае период восстановления нормальной нагрузки на оперированную конечность более скоротечный. Перегрузка оперированного сустава развивается достаточно быстро, и уже к 3 мес нагрузка на оперированную конечность превышает 60 %. В серии наших наблюдений в сроки от 4 до 12 мес после эндопротезирования первого тазобедренного сустава оперированная конечность находилась в состоянии избыточной нагрузки, однако последняя не превышала 70 %. После эндопротезиро-

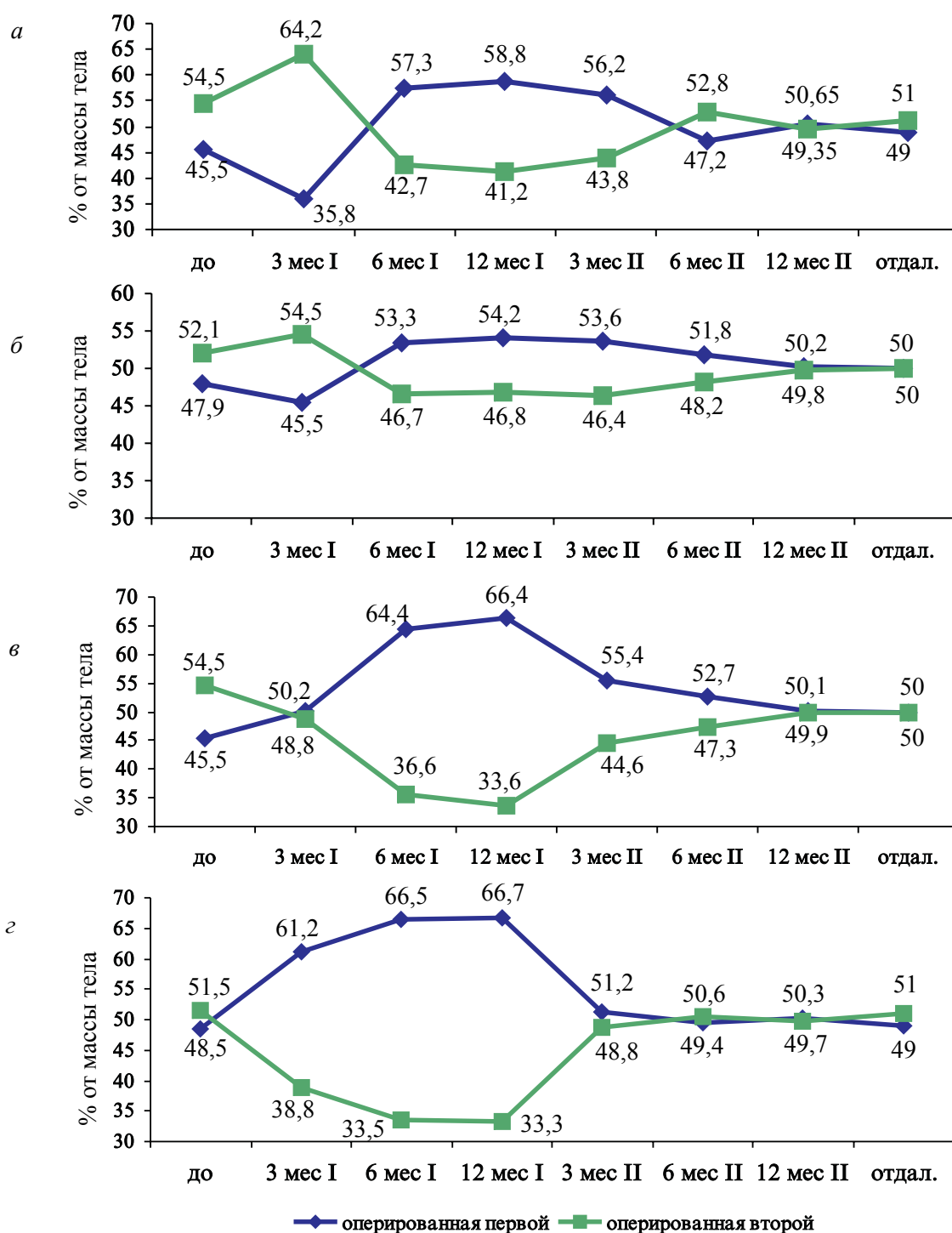


Рис. 2. Восстановление двухпорного стояния у пациентов с различными формами ДПТС по данным статометрии: а – у пациентов с ИК; б – при ДК; в – при АНГБК; г – при системных воспалительных заболеваниях

вания второго тазобедренного сустава равномерное перераспределение нагрузки на обе нижние конечности достигалось к 3 мес с момента операции. Однако при наблюдении

за пациентами с системными воспалительными заболеваниями (ревматоидным артритом и болезнью Бехтерева), которым двустороннее эндопротезирование выполнялось

с интервалом более 6 мес, не выявлено повышенного риска развития нестабильности компонентов эндопротеза, связанной с его функциональной перегрузкой. Этот факт объясним, на наш взгляд, тем, что пациенты с системными воспалительными заболеваниями максимально ограничивают свою двигательную активность, прежде всего из-за выраженного поражения других суставов нижних конечностей. Также необходимо учитывать клинические и лабораторные признаки, указывающие на течение ревматоидного процесса (ремиссия или обострение).

Таким образом, при дегенеративно-дистрофических формах ДПТС (ИК, ДК и АНГБК) после операции эндопротезирования одного тазобедренного сустава равномерное распределение нагрузки на обе нижние конечности достигается в среднем к 6 мес с момента операции. Этот интервал можно рекомендовать как оптимальный между операциями эндопротезирования для того, чтобы предотвратить дальнейшее функционирование ранее имплантированного эндопротеза в условиях перегрузки. При системных воспалительных заболеваниях, а также выраженном двустороннем болевом синдроме и функциональных нарушениях возможно сокращение сроков между операциями эндопротезирования.

При изучении восстановления функции ходьбы у исследуемых пациентов мы исходили из представления, что поскольку при ДПТС отсутствует понятие «здоровая нижняя конечность», то КАО и КАПО определяли по отношению показателей конечности, оперированной в первую очередь, к показателям конечности, оперированной второй.

Перед выполнением двустороннего эндопротезирования при ходьбе нагрузка на конечность, которую планировалось оперировать первой, была снижена по сравнению с таковой на противоположную нижнюю конечность. Также на этой же конечности была уменьшена и продолжительность опоры. При этом двухопорное время для конечности, оперированной первой, было меньшим по сравнению с показателем противоположной конечности. Однако время переноса конечности, оперированной в первую очередь, было несколько выше, чем для противоположной

конечности. Вместе с тем, значения КАО и КАПО были невысокими. Это указывало на наличие двустороннего нарушения функции нижних конечностей, в результате чего их параметры становятся сходными и не характеризуют столь яркое проявление хромоты [12]. В этой связи в литературе существует наблюдение, что при ДПТС менее пораженная конечность «подстраивается» под более пораженную, обеспечивая для нее оптимальный режим передвижения [13].

После эндопротезирования одного тазобедренного сустава происходит кратковременное уменьшение нагрузки на оперированную конечность, а затем, после 3 мес с момента операции, – постепенное увеличение нагрузки. При этом увеличивается продолжительность времени опоры на данную конечность. Двухопорное время оперированной конечности незначительно увеличивается, а время переноса сначала увеличивается, а затем уменьшается. При этом значения КАО и КАПО постепенно увеличиваются. После эндопротезирования второго тазобедренного сустава первые три месяца с момента операции нагрузка на недавно оперированную нижнюю конечность уменьшалась, при этом продолжительность опоры на нее при ходьбе также была небольшой. Снижение двухопорного времени сочеталось с увеличением времени переноса нижней конечности. Однако уже после 3 мес с момента второй операции эндопротезирования показатели функции ходьбы обеих конечностей начинали выравниваться и приближались к равным значениям через 6 мес. При этом значения продолжительности опоры при ходьбе были несколько меньше, чем перед двусторонним эндопротезированием. Время переноса конечности было незначительно больше на стороне, оперированной во вторую очередь. Значения КАО и КАПО были в пределах нормы.

Проанализировав данные компьютерного исследования походки у пациентов с ДПТС, мы установили, что восстановление параметров ходьбы после первой операции эндопротезирования происходит в среднем через 6 мес. Это совпадает с данными зарубежных авторов, изучавших восстановление функции оперированного тазобедренного сустава после имплантации современных конструкций бесцементных эндопротезов [14–

17]. В дальнейшем определяются признаки перегрузки оперированной конечности и щажения – неоперированной.

Следует отметить, что изменения параметров ходьбы у пациентов с ДПТС было обусловлено не только нозологической формой, но и степенью тяжести исходных нарушений функции нижних конечностей.

В качестве иллюстрации приведем динамику изменения КАО и КАПО у пациентов с ДПТС после одно- и двустороннего эндопротезирования (рис. 3, 4).

протезирования первого тазобедренного сустава.

Выводы

Сопоставив данные компьютерного исследования походки у пациентов с двусторонним поражением тазобедренных суставов после одно- и двустороннего эндопротезирования с данными изучения изменения статической нагрузки нижних конечностей, мы установили, что после эндопротезирования одного тазобедренного су-

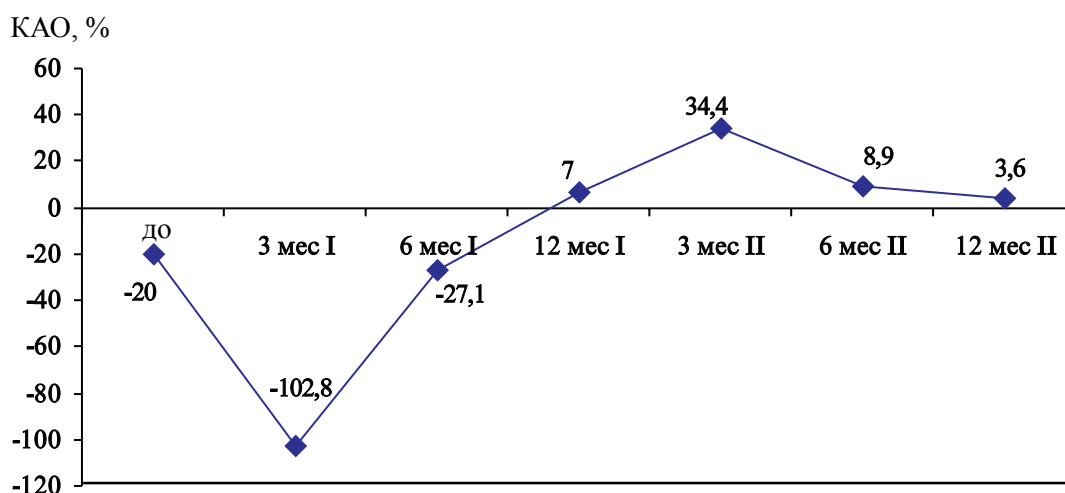


Рис. 3. Динамика коэффициента асимметрии опоры у пациентов с ДПТС после одно- и двустороннего эндопротезирования по данным компьютерного исследования походки

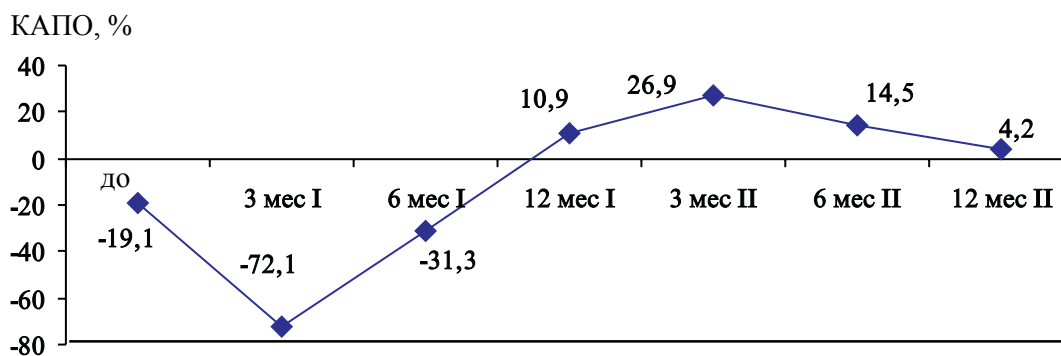


Рис. 4. Динамика коэффициента асимметрии продолжительности опоры у пациентов с ДПТС после одно- и двустороннего эндопротезирования по данным компьютерного исследования походки

Таким образом, тенденция к перегрузке оперированной нижней конечности через 3 мес после первой операции эндопротезирования чаще всего возникала у пациентов с АНГБК и системными воспалительными заболеваниями. Однако в среднем во всех нозологических группах больных с ДПТС эта ситуация возникала к 6 мес с момента эндо-

става неминуемо развивается прогрессирование функциональных нарушений второго тазобедренного сустава. В этой связи во избежание длительного функционирования эндопротеза в условиях избыточных нагрузок целесообразно планирование и выполнение эндопротезирования второго тазобедренного сустава. В большинстве случаев оптимальные

сроки операции на втором тазобедренном суставе составляют 6 мес. В случаях выраженного двустороннего болевого синдрома и

функциональных нарушений интервал между операциями эндопротезирования может быть сокращен до 2–3 мес.

Список литературы

1. Азизов М. Ж. Клинико-функциональные результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава / М. Ж. Азизов, Д. Р. Рузибоев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. – № 1. – С. 81–83.
2. Эндопротезирование тазобедренного сустава : монография / [А. Е. Лоскутов, Л. Ю. Науменко, О. А. Лоскутов и др.]. – Днепропетровск : Лира, 2010. – 344 с.
3. Полляк М. Н. Оперативное лечение двусторонних дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного и коленного суставов методом одноэтапного би- и гемилатерального эндопротезирования / М. Н. Полляк, В. Н. Бабушкин // Материалы международного конгресса «Травматология и ортопедия: современность и будущее». – М. : Изд-во Университета дружбы народов, 2003. – С. 135–136.
4. Does age or bilateral disease influence the value of hip arthroplasty? / В. М. Lawless, М. Greene, J. Slover [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2012. – V. 470, № 4. – P. 1073–1078.
5. Kim Y.-H. Bilateral cemented and cementless total hip arthroplasty / Y.-H. Kim // J. Arthroplasty. – 2002. – V. 17, № 4. – P. 434–440.
6. Бернштейн Н. А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности / Н. А. Бернштейн. – М. : Медицина, 1966. – 300 с.
7. One-stage bilateral total hip arthroplasty: functional outcomes and complications in 112 patients / С. Trojani, Т. d'Ollonne, D. Saragaglia [et al.] // Orthop. Traumatol. Surg. Res. – 2012. – V. 98, № 6 (suppl.). – S. 120–123.
8. One stage bilateral total hip arthroplasty, is it safe? A meta-analysis / D. Haverkamp, M. P. van den Bekerom, I. Harmse, M. U. Schafroth // Hip Int. – 2010. – V. 20, № 4. – P. 440–446.
9. Schwarzkopf R. Simultaneous bilateral total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated implants: a 20-year follow-up / R. Schwarzkopf, P. Olivieri, W. L. Jaffe // J. Arthroplasty. – 2012. – V. 27, № 7. – P. 1364–1369.
10. Гурфинкель В. С. Регуляция позы человека / В. С. Гурфинкель. – М. : Наука, 1965. – 465 с.
11. Головаха М. Л. Экспериментально-клінічне обґрунтування ендопротезування гомілковостопного суглоба : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.20 «Травматологія і ортопедія» / М. Л. Головаха. – Дніпропетровськ, 1996. – 24 с.
12. Мицкевич В. А. Клинико-биомеханическая оценка функции тазобедренного сустава при коксартрозе / В. А. Мицкевич, А. А. Жилев, Т. П. Попова // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 1999. – № 4. – С. 38–43.
13. Жилев А. А. Биомеханическая диагностика функционального состояния крупных суставов нижних конечностей / А. А. Жилев, М. В. Паршикова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 1. – С. 15–21.
14. Assessment of gait after bilateral hip replacement. Case study / S. Winiarski, K. Aleksandrowicz, S. Jarzab [et al.] // Ortop. Traumatol. Rehabil. – 2014. – V. 16, № 2. – P. 197–208.
15. Berman A. T. Quantitative gait analysis in unilateral and bilateral total hip replacements / A. T. Berman, R. H. Quinn, V. J. Zarro // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1991. – V. 72, № 3. – P. 190–194.
16. Functional performance of female patients more than 6 months after total hip arthroplasty shows greater improvement with weight-bearing exercise than with non-weight-bearing exercise. Randomized controlled trial / R. Tsukagoshi, H. Tateuchi, Y. Fukumoto [et al.] // N. Eur. J. Phys. Rehabil. Med. – 2014. – V. 50, № 6. – P. 665–675.
17. Bilateral symmetry in lower extremity mechanics during stair ascent and descent following a total hip arthroplasty: a one-year longitudinal study / R. M. Queen, D. E. Attarian, M. P. Bolognesi, R. J. Butler // Clin. Biomech. (Bristol, Avon). – 2015. – V. 30, № 1. – P. 53–58.

Д.А. Синєгубов

ДИНАМІКА ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЇ КУЛЬШОВИХ СУГЛОБІВ ПІСЛЯ ДВОБІЧНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

Вивчено динаміку відновлення функції опори та руху нижніх кінцівок у 238 хворих, яким виконано двобічне ендопротезування кульшових суглобів. Вивчено відновлення статичної функції нижніх кінцівок методом статометрії. Показано, що після операції ендопротезування одного кульшового суглоба рівномірний розподіл навантаження на обидві нижні кінцівки відбувається в середньому через 6 міс з моменту операції. При вивченні динамічної функції нижніх кінцівок методом комп'ютерного аналізу ходи виявлено, що після ендопротезування одного кульшового суглоба відбувається короточасне зменшення навантаження на оперовану кінцівку, а потім, після 3 міс з моменту операції, – поступове збільшення навантаження. Після ендопротезування другого кульшового суглоба перші три місяці з моменту операції навантаження на недавно оперовану нижню кінцівку зменшувалося, при цьому тривалість опори на неї при ходьбі також була невеликою. Після 3 міс з моменту другої операції ендопротезування показники функції ходьби обох кінцівок починали вирівнюватися і наближалися до рівних значень через 6 міс. Таким чином, при двобічному двоетапному ендопротезуванні інтервал 4–6 міс між операціями ендопротезування можна рекомендувати як оптимальний для того, щоб запобігти подальшому функціонуванню в умовах перевантаження раніше імплантованого ендопротеза.

Ключові слова: ендопротезування, кульшовий суглоб, функції нижніх кінцівок.

D.A. Sinegubov

DYNAMICS OF RESTORATION OF HIP JOINTS FUNCTION AFTER BILATERAL ARTHROPLASTY

The restoration of support and locomotor function of the lower limbs in 238 patients after bilateral two-stage hip replacement was studied. The recovery of static function of the lower extremities by statometric examination has been investigated. It is showed, that after the replacement surgery of one hip the equable distribution of the load on both legs is an average of 6 months of operation is developed. During study of the dynamic function of the lower extremities by computer gait analysis it is revealed, that after a hip arthroplasty is a short-term reduction of the load on the operated limb, and then, after 3 months of operation, a gradual increasing in load takes place. After second stage of bilateral hip arthroplasty first three months after surgery the load on the operated lower limb recently decreased, while the duration of the support of her walking was also short-lived. Three months after the second joint replacement the features of walk of both limbs started to level off and achieved the equal values up to 6 months. Thus, in case of bilateral two-stage hip arthroplasty the interval 4–6 months between joint replacement surgeries may be recommended as the best in order to prevent the overload of previously implanted endoprosthesis.

Key words: endoprosthesis, hip joint, lower extremity function.

Поступила 13.03.15

АНЕСТЕЗИОЛОГІЯ

УДК 616-089.5-089.168.1-06:616.89.008.46/.47:577.175.534

*К.Г. Михневич**Харьковский национальный медицинский университет***ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ
В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Разработан интегральный показатель когнитивных функций – когнитивный индекс (КИ), основанный на результатах применения нескольких нейропсихологических тестов и равный в норме от 1 до 0. С использованием КИ обследовано 34 пациента в возрасте (29,1±5,9) года и 26 пациентов в возрасте (74,4±8,1) года, подвергшихся плановым операциям на брюшной полости под общей внутривенной анестезией с искусственной вентиляцией легких на основе тиопентал-натрия. Установлено, что КИ молодых пациентов достоверно превышает КИ пожилых до операции и в течение 10 суток после нее. В послеоперационном периоде более существенное снижение КИ относительно исходного уровня происходит у молодых пациентов. К 10-м суткам полного восстановления уровня КИ не происходит ни у молодых, ни у пожилых больных. Ухудшение состояния когнитивной функции молодых пациентов в течение 5 суток определяется длительностью операции и напряженностью стрессорных реакций, изменения состояния когнитивной функции пожилых в течение 10 суток относительно исходного уровня в большей степени зависят от возраста и длительности операции и в меньшей – от напряженности стрессорных реакций.

Ключевые слова: *послеоперационная когнитивная дисфункция, когнитивный индекс, нейропсихологическое тестирование, общая анестезия, кортизол.*

Одним из важнейших критериев эффективности лечения, будь то сердечно-легочно-мозговая реанимация, оперативное лечение хирургического заболевания или консервативная терапия болезней внутренних органов, является состояние центральной нервной системы (ЦНС), которое должно обеспечивать полноценное взаимодействие личности с окружающим ее миром. Для реализации этого взаимодействия служат когнитивные функции (КФ) ЦНС. Являясь высокоорганизованными и обладая сложнейшей структурой, КФ весьма подвержены различным повреждающим воздействиям, в частности такому стрессогенному влиянию, как хирургическое вмешательство под общей анестезией. Результатом такого влияния может стать послеопераци-

онная когнитивная дисфункция (ПОКД), серьезность которой, к сожалению, до сих пор нередко недооценивается, хотя эта проблема давно известна и изучается [1–5].

Для разработки методов профилактики и коррекции ПОКД необходимо объективно количественно оценивать КФ, но делать это весьма непросто, так как не существует приборов и инструментов, позволяющих непосредственно «измерить» КФ. Единственным инструментом могут быть КФ исследователя, что неизбежно вносит существенный элемент субъективности в процесс оценки КФ исследуемого. В целях снижения влияния этого элемента разработано множество различных нейропсихологических тестов, оценивающих разные КФ. К таким тестам относятся, в

© К.Г. Михневич, 2015

частности, такие широко известные, как краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), тест рисования часов (ТРЧ), тест 5 слов (Т5С), корректурная проба Бурдона на концентрацию и устойчивость внимания, тест прогрессивных матриц Равена. Сами авторы зачастую не скрывают информативной ограниченности этих тестов. В стремлении получить наиболее верную оценку КФ используют несколько нейропсихологических тестов, позволяющих оценить разные КФ, причем результаты могут оказаться довольно противоречивыми, особенно в случаях первичного поражения ЦНС не до конца известной на сегодняшний момент этиологии.

Этиологию и патогенез ПОКД также нельзя считать до конца ясными, но всегда точно известно, что она развивается в связи с известными действиями – хирургической операцией и анестезией [6–8]. В связи с этим в оценке КФ важно не столько их состояние как таковое, сколько динамика их состояния, обусловленная операцией и анестезией. Изучение этой динамики позволит разрабатывать такую лечебную тактику, при которой ухудшение состояния КФ будет сведено к минимуму. Имея такую цель, достаточно применить небольшое количество нейропсихологических тестов, охватывающих все КФ, и полученные результаты выразить в одном интегральном показателе когнитивного индекса (КИ).

Целью исследования явилась разработка интегрального показателя состояния когнитивных функций – когнитивного индекса – и использование его для оценки выраженности послеоперационной когнитивной дисфункции в зависимости от возраста пациентов с хирургической патологией брюшной полости.

Материал и методы. Предлагаемый нами КИ основан на следующих нейропсихологических тестах: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), тест рисования часов (ТРЧ), тест 5 слов (Т5С), проба Шульце (ПШ), корректурная проба Бурдона (концентрация и устойчивость внимания) и прогрессивные матрицы Равена (биологический интеллект).

После обследования пациента по перечисленным тестам КИ сначала рассчитывали по каждому тесту отдельно, а именно: определяли долю результата теста, недостающую до нормального: $R/M-1$, где R – полученный результат; M – максимально возможный, наилучший, в данном тесте результат. При оценке КИ по ПШ расчет несколько отличался, поскольку, в отличие от остальных тестов, в этом тесте больший результат хуже меньшего: $M/R-1$. Полученные таким образом результаты расчета по всем тестам складывали, в результате чего получался КИ. При получении в каждом тесте наилучшего результата КИ = 0, т. е. когнитивный дефицит отсутствует. Поскольку каждый тест предполагает некоторые колебания нормальных результатов, то с их учетом в норме КИ колеблется от 1 до 0. Чем меньше КИ, тем больше выражен когнитивный дефицит.

С использованием КИ обследовано 60 пациентов, подвергшихся плановым операциям на брюшной полости под общей внутривенной анестезией с ИВЛ на основе тиопентал-натрия. Длительность оперативного вмешательства составила ($108,6 \pm 53,6$) мин. Все пациенты были разделены на две группы (табл. 1), различающиеся между собой только возрастным составом. В 1-ю группу вошло 34 пациента в возрасте от 19

Таблица 1. Распределение пациентов по диагнозам

Диагноз	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Грыжа органов брюшной полости	14	41,2	16	61,5
Язвенная болезнь	13	38,2	6	23,1
Желчнокаменная болезнь	5	14,7	3	11,5
Прочие	2	5,9	1	3,8
Всего	34	100	26	100
Возраст, лет	29,1 \pm 5,9		74,4 \pm 8,1	

до 40 лет, средний возраст – (29,1±5,9) года, во 2-ю – 26 пациентов в возрасте от 62 до 91 года, средний возраст – (74,4±8,1) года.

Анестезиологическое пособие проводилось после премедикации атропином [(7,9±1,4) мкг/кг], фентанилом [(1,2±0,2) мкг/кг], димедролом [(0,26±0,05) мкг/кг] и сибазоном [(0,11±0,04) мг/кг]. Введение в наркоз осуществляли с помощью тиопентал-натрия в дозе (3,6±1,1) мг/кг. Перед интубацией трахеи обеспечивали тотальную миоплегию сукцинилхолином в дозе (2,6±0,9) мг/кг. Анестезию поддерживали тиопенталом натрия в дозе (9,84±3,57) мг/кг/ч и фракционным введением фентанила в общей дозе (12,3±4,6) мкг/кг/ч. Миоплегию в течение операции поддерживали внутривенным введением ардуана в дозе (0,05±0,01) мг/кг.

На четырех этапах (перед операцией, на 1-е, 5-е и 10-е сутки после операции) для оценки напряженности стрессорных реакций определяли уровень кортизола в плазме крови, а также исследовали с помощью корректурной пробы Бурдона концентрацию и устойчивость внимания, с помощью прогрессивных матриц Равена – состояние биологического интеллекта, проводили тесты MMSE, БТЛД, ТРЧ, Т5С и ПШ. На основе этих данных рассчитывали КИ, а также его изменения относительно исходного уровня, принимаемого для удобства за 1 (КИ_н).

Результаты. Динамика кортизолемии отражена в табл. 2.

Таблица 2. Кортизолемиа на этапах исследования, (M±σ) нг/мл

Этап	1-я группа	2-я группа	p _{1,2}
До операции	147,0±28,1	122,1±50,8	>0,05
1-е сутки	203,4±52,6*	174,6±54,2*	<0,05
5-е сутки	183,7±50,7*	133,5±49,1#	<0,05
10-е сутки	140,4±41,3#	132,8±50,0	>0,05

Примечание. p_{1,2} – достоверность различий между группами на данном этапе; p<0,05; достоверность различий при сравнении с показателем: * до операции; # в предыдущий период.

Из данных табл. 2 видно, что перед оперативным вмешательством по уровню кортизола группы между собой достоверно не различались, но на последующих двух этапах молодые пациенты (1-я группа) среагировали на операционную травму в большей степени,

чем пожилые. К 10-м суткам послеоперационного периода в обеих группах уровень кортизола в плазме вернулся к исходному.

Уже перед оперативным вмешательством отмечена существенная разница в состоянии КФ молодых и пожилых пациентов (табл. 3).

Таблица 3. КИ у обследованных больных на этапах исследования

Этап	1-я группа	2-я группа	p _{1,2}
До операции	-0,72±0,29 (-1)	-1,82±0,46 (-1)	<0,05
1-е сутки	-2,07±0,60* (-3,44±1,92*)	-3,09±0,50* (-1,84±0,75*)	<0,05
5-е сутки	-1,43±0,62** (-2,45±1,70*)	-2,54±0,39** (-1,52±0,58*)	<0,05
10-е сутки	-0,90±0,25** (-1,53±1,25**)	-2,22±0,43** (-1,33±0,56*)	<0,05

Примечания: 1. P_{1,2} – достоверность различий между группами на данном этапе; p<0,05; достоверность различий при сравнении с показателем: * до операции; # в предыдущий период.

2. В скобках показатель КИ_н.

Если у молодых больных (1-я группа) когнитивный дефицит практически отсутствовал (только у трех пациентов КИ был менее 1,18, в среднем 0,72±0,29), то у пожилых (2-я группа) КИ составлял 1,82±0,46 и только у двух пациентов был в пределах нормы.

В 1-е сутки после операции у пациентов обеих групп произошло существенное и достоверное снижение КИ до 2,07±0,60 в 1-й группе и до 3,09±0,50 – во 2-й. Однако при сравнении относительных изменений КИ по отношению к исходному уровню (КИ_н) выявляется, что в большей степени уровень КФ снизился в 1-й группе – в (3,44±1,92) раза, тогда как во 2-й группе только в (1,84±0,75) раза. На последующих этапах исследования в обеих группах состояние КФ постепенно улучшалось, при этом КИ в 1-й группе был достоверно больше, чем во 2-й: на 5-е сутки он составил соответственно 1,43±0,62 и 2,54±0,39, на 10-е – 0,90±0,25 и 2,22±0,43. К концу исследования ни в 1-й, ни во 2-й группе не был достигнут исходный уровень состояния КФ: в 1-й группе он был ниже исходного в 1,53±1,25 раза, во 2-й – в 1,33±0,56 раза. Относительные изменения КИ (КИ_н) на 5-е сутки послеоперационного периода в 1-й группе также были более выражены, чем во 2-й:

в 1-й группе КИ был ниже исходного в $2,45 \pm 1,70$ раза, а во 2-й – в $1,52 \pm 0,58$ раза. На 10-е сутки KI_n статистически в обеих группах уже не различался и составил соответственно $1,53 \pm 1,25$ и $1,33 \pm 0,56$ ($p > 0,05$).

При исследовании связи величины КИ с возрастом, длительностью операции и напряженностью стрессорных реакций, отражаемой уровнем кортизола, мы установили, что ПОКД у больных разных возрастных групп определяется разными причинами (табл. 4).

Таблица 4. Влияние возраста, длительности операции и уровня кортизола на КИ (коэффициент корреляции Пирсона r)

Показатель	Этап	1-я группа	2-я группа
Возраст	До операции	$0,03 \pm 0,17$ (–)	$-0,78 \pm 0,08$ (–)
	1-е сутки	$-0,01 \pm 0,17$ ($-0,06 \pm 0,17$)	$0,28 \pm 0,18$ ($0,76 \pm 0,08$)
	5-е сутки	$0,06 \pm 0,17$ ($0,03 \pm 0,17$)	$0,26 \pm 0,18$ ($0,78 \pm 0,08$)
	10-е сутки	$0,17 \pm 0,17$ ($-0,09 \pm 0,17$)	$0,29 \pm 0,18$ ($0,76 \pm 0,08$)
Длительность операции	До операции	– (–)	– (–)
	1-е сутки	$-0,79 \pm 0,07$ ($-0,49 \pm 0,13$)	$-0,84 \pm 0,06$ ($-0,72 \pm 0,09$)
	5-е сутки	$-0,74 \pm 0,08$ ($-0,57 \pm 0,12$)	$-0,79 \pm 0,07$ ($-0,70 \pm 0,10$)
	10-е сутки	$0,30 \pm 0,16$ ($0,24 \pm 0,16$)	$-0,70 \pm 0,10$ ($-0,66 \pm 0,11$)
Кортизол	До операции	$-0,76 \pm 0,07$ (–)	$-0,35 \pm 0,17$ (–)
	1-е сутки	$-0,79 \pm 0,07$ ($-0,29 \pm 0,16$)	$-0,69 \pm 0,10$ ($-0,62 \pm 0,12$)
	5-е сутки	$-0,71 \pm 0,09$ ($-0,50 \pm 0,13$)	$-0,59 \pm 0,13$ ($-0,37 \pm 0,17$)
	10-е сутки	$0,23 \pm 0,16$ ($0,26 \pm 0,16$)	$-0,51 \pm 0,14$ ($-0,31 \pm 0,18$)

Примечание. В скобках показатель KI_n .

В 1-й группе КИ никак не был связан с возрастом в течение всего исследования, связь же КИ с длительностью операции и кортизолемией до 5-х суток была существенной, лишь к 10-м суткам она стала незначительной. При этом абсолютная величина КИ была сильнее связана с длительностью операции и кортизолемией, чем его относительные изменения (KI_n , табл. 4), т. е. чем ниже был исходный КИ, тем меньше он снижался под влиянием длительности операции и напряженности стрессорных реакций.

Во 2-й группе характер зависимости КИ от рассмотренных факторов был иным. До операции КИ определялся прежде всего возрастом ($r=0,78 \pm 0,08$) и в небольшой степени – кортизолемией ($r=0,35 \pm 0,17$). На дальнейших этапах связь КИ с возрастом значительно уменьшилась, перестав быть существенной, однако она поменяла знак, при этом связь KI_n с возрастом была тоже положительной и сильной, т. е. чем старше пациент (и, следовательно,

но, чем ниже исходный КИ), тем меньше у него снижался КИ. В течение всего исследования отмечалось сильное влияние на КИ длительности операции. Влияние кортизолемии на КИ, незначительное до операции ($r=0,35 \pm 0,17$), усилилось в 1-е сутки ($r=0,69 \pm 0,10$), постепенно ослабевало к 10-м суткам ($r=0,51 \pm 0,14$), причем KI_n был связан с кортизолемией слабее, чем абсолютная величина КИ.

Обсуждение результатов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что опе-

ративное вмешательство на брюшной полости под общей внутривенной анестезией с ИВЛ на основе тиопентал-натрия приводит к развитию ПОКД у пациентов как молодого, так и преклонного возраста, однако характер и динамика ПОКД у больных разного возраста различны.

Эти различия проявляются уже в предоперационном периоде: если у молодых пациентов КФ существенно не нарушены и на их уровень существенным образом влияет только напряженность стрессорных реакций, обусловленных ожиданием операции и отражаемых уровнем кортизола в крови, то у больных преклонного возраста КФ снижены и на их уровень влияет прежде всего возраст, тогда как воздействие стрессорных реакций невелико.

В 1-е сутки после операции уменьшение КИ происходит у больных всех возрастных групп, однако больше оно выражено у молодых пациентов – КИ снижается в $3,14 \pm$

1,92 раза, тогда как у старших пациентов только в $1,84 \pm 0,75$ раза. Несмотря на это, абсолютная величина КИ у молодых достоверно превышает КИ пожилых. Такая ситуация может быть объяснена тем, что изначальная когнитивная недостаточность у пожилых близка к состоянию своего рода «насыщения», т. е. КФ с возрастом становятся менее подвижными. Это подтверждается и показателями корреляции между возрастом и КИ после операции: чем старше пациент, тем выше его КИ, отнесенный к исходному уровню ($КИ_n$). Такая ситуация сохраняется до 10-х суток послеоперационного периода.

Длительность операции также отрицательно сказывается на уровне КФ и у молодых, и у пожилых, но у молодых это влияние к 10-м суткам перестает быть существенным, а у пожилых оно сохраняется.

Напряженность стрессорных реакций больше выражена у молодых пациентов и до 5-х суток после операции больше влияет на их КИ, однако, в отличие от пожилых пациентов, к 10-м суткам это влияние исчезает.

Выводы

1. Для оценки состояния когнитивных функций целесообразно использовать когнитивный индекс, рассчитываемый по результатам нескольких нейропсихологических тестов.

2. У пожилых больных уже в период ожидания планового оперативного вмешательства имеет место некоторая когнитивная дисфункция.

3. Плановое оперативное вмешательство на брюшной полости, выполненное под внутривенной анестезией с ИВЛ на основе тиопентал-натрия, приводит к развитию послеоперационной когнитивной дисфункции у больных всех возрастных групп, при этом степень снижения когнитивных функций выше у молодых пациентов, хотя результаты нейропсихологических тестов у них лучше, т. е. когнитивные функции у молодых более лабильны.

4. Полного восстановления когнитивных функций после плановых оперативных вмешательств на брюшной полости, выполненных под внутривенной анестезией с ИВЛ на основе тиопентал-натрия, не происходит до 10-х суток послеоперационного периода.

5. На состояние когнитивных функций у молодых в большей степени влияет напряженность стрессорных реакций, а у пожилых – длительность оперативного вмешательства.

Перспективы дальнейших исследований. Предлагаемый метод интегральной оценки состояния когнитивных функций может оказаться полезным как для поисков путей предупреждения послеоперационной когнитивной дисфункции (выявление общих анестетиков и методов анестезии, обладающих когнитивсберегающими свойствами), так и для разработки методов коррекции уже развившейся послеоперационной когнитивной дисфункции с учетом возраста пациентов.

Список литературы

1. *Воробьев А. А.* Медикаментозная профилактика нарушений функционального состояния центральной нервной системы после кетаминевой анестезии : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» / А. А. Воробьев. – Л., 1986. – 24 с.
2. *Егоров В. М.* Сравнительная характеристика психоповреждающего действия общей анестезии на основе фторотана и кетамина после операций на лице у детей с врожденными расщелинами лица и неба / В. М. Егоров, А. М. Вербук, В. М. Вербук // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 6. – С. 31–33.
3. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction / H. Abildstrom, L. S. Rasmussen, P. Rentowl [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2000. – V. 44. – P. 1246–1251.
4. *Неймарк М. И.* Состояние высших психических функций у больных, перенесших анестезию с применением дипривана и кетамина / М. И. Неймарк, В. В. Давыдов // Общая реаниматология. – 2005. – № 2. – С. 48–52.

5. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста : методические рекомендации / [Л. В. Усенко, Ризк Шади Ейд, А. А. Криштафор и др.]. – Днепропетровск : ДГМА, 2008. – 60 с.

6. Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anaesthesia / M. Naguib, M. M. Magboul, A. H. Samarkandi, M. Attia // *Drug Saf.* – 1998. – V. 18, № 4. – P. 221–250.

7. *Moller J. T.* Cerebral dysfunction after anaesthesia / J. T. Moller // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1997. – V. 110, № 1. – P. 13–16.

8. *Urban B. W.* Current assessment of targets and theories of anaesthesia / B. W. Urban // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – V. 89, № 1. – P. 167–183.

К.Г. Михневич

ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Розроблено інтегральний показник когнітивних функцій – когнітивний індекс (КІ), що ґрунтується на результатах застосування декількох нейропсихологічних тестів і дорівнює в нормі від 1 до 0. З використанням КІ обстежено 34 пацієнти у віці (29,1±5,9) року і 26 пацієнтів у віці (74,4±8,1) року, що підлягли плановим операціям на черевній порожнині під загальною внутрішньовенною анестезією зі штучною вентиляцією легень на основі тіопентал-натрію. Встановлено, що КІ молодих пацієнтів достовірно перевищує КІ літніх до операції і протягом 10 діб після неї. У післяопераційному періоді суттєвіше зниження КІ відносно вихідного рівня відбувається у молодих пацієнтів. До 10-ї доби повного відновлення рівня КІ не відбувається ані у молодих, ані у літніх хворих. Погіршення стану когнітивної функції молодих пацієнтів протягом 5 діб визначається тривалістю операції і напруженістю стресорних реакцій, зміни стану когнітивної функції літніх протягом 10 діб відносно вихідного рівня більшою мірою залежать від віку і тривалості операції і меншою – від напруженості стресових реакцій.

Ключові слова: післяопераційна когнітивна дисфункція, когнітивний індекс, нейропсихологічне тестування, загальна анестезія, кортизол.

К. G. Mikhnevich

INTEGRAL ASSESSMENT OF COGNITIVE FUNCTION IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

The cognitive index (CI) – an integral indicator of cognitive function has been developed, which is based on the results of applying several neuropsychological tests and is equal according to standard to -1 – 0. Using CI there have been examined 34 patients in the age of (29,1±5,9) years and 26 patients in the age of (74,4±8,1) years, who underwent planned operations on the abdominal cavity under general intravenous anesthesia with mechanical ventilation on the basis of sodium thiopental. It has been established, that CI of young patients significantly exceeds CI of older ones before surgery and within 10 days after it. During postoperative period young patients show more significant CI decrease according to the baseline. By the 10th day neither young nor elderly patients have revealed a full CI level recovery. The worsening of cognitive function in young patients within 5 days is determined by the duration of the operation and the intensity of stress reactions, while the changes in the cognitive function state of elderly patients according to the baseline within 10 days depend in a greater degree on the age and the duration of the operation, and in a less degree – on the intensity of stress reactions.

Key words: postoperative cognitive dysfunction, cognitive index, neuropsychological testing, general anesthesia, cortisol.

Поступила 25.02.15

КОМБУСТІОЛОГІЯ

УДК 616-001.17:[616.631+616.15]-074

*О.В. Шаповал**Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна***ДІАГНОСТИЧНА ІНФОРМАТИВНІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ТА СЕЧІ У ХВОРИХ З ОПІКАМИ**

Вивчали лабораторні показники стану сечовидільної системи та системи крові залежно від строків початку лікування, а також визначали їх діагностичну інформативність у хворих з опіками. Хворі були розподілені на три групи залежно від строків початку лікування. Виявлено залежність вираженості порушень з боку сечовидільної системи та системи крові у постраждалих з термічною травмою від строків початку лікування, а також визначено діагностичну інформативність лабораторних показників крові та сечі у хворих з опіками. Отримані дані свідчать про негативний вплив тяжких термічних уражень на організм, зокрема на стан сечовидільної системи та системи крові. Одним з головних факторів, що погіршують стан постраждалих, є початок лікування у строки, віддалені від моменту термічної травми. Лабораторні показники крові та сечі та індекси інтоксикації, що розраховуються додатково, можуть бути орієнтиром для корекції лікувальної тактики впродовж перебігу опікової хвороби.

Ключові слова: лабораторні показники, кров, сеча, опікова хвороба.

Сучасні алгоритми надання медичної допомоги хворим з опіками передбачають заходи щодо стабілізації загального стану постраждалого шляхом застосування адекватної інфузійної терапії та якомога більш раннього початку відновлення шкірного покриву. Метою цих заходів є зменшення рівня летальності та розвитку ускладнень у постраждалих з термічною травмою [1, 2].

Перебіг опікової хвороби залежить від низки факторів: тяжкості опікової травми, віку постраждалого, наявності супутніх захворювань. Тяжкість опікової травми визначається, у свою чергу, площею опікових ран та масштабами глибоких пошкоджень шкірних покривів [1, 3].

Для опікової травми специфічним є те, що термічний агент чинить пошкоджуючу дію не тільки на шкірні покриви, а і на стан усіх органів та систем організму, зокрема сечовидільної системи та системи крові [1, 3, 4].

Проблема об'єктивної оцінки тяжкості стану постраждалих з термічною травмою

протягом усього курсу лікування є надзвичайно актуальною. Тяжкість ендогенної інтоксикації є одним з важливих критеріїв загального стану постраждалих з опіковою травмою [4, 5].

Для оцінювання ступеня ендогенної інтоксикації існує низка шкал та систем, що базуються на оцінюванні клінічних та лабораторних показників у балах. Розроблено модифіковану шкалу оцінювання тяжкості перебігу та результатів лікування тяжкої опікової хвороби [4].

Окрім загальновідомого лейкоцитарного індексу інтоксикації Кальф–Каліфа для застосування у клінічній практиці пропонується низка інтегральних індексів інтоксикації, які можуть бути визначені на базі розширеного загального аналізу крові [5–7].

Метою дослідження було вивчення лабораторних показників загальних аналізів крові та сечі при опіковій хворобі залежно від строків початку лікування, а також визначення їх діагностичної інформативності у хворих з опіками.

© О.В. Шаповал, 2015

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз 36 історій хвороби пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в опіковому відділенні Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги з 2004 по 2010 рік. У всіх цих пацієнтів були тяжкі термічні травми (опіки полум'ям). Загальна площа опікових ран становила від 30 до 60 %, площа глибоких опіків – від 10 до 30 % поверхні тіла.

Хворі були розподілені на три групи залежно від строків початку лікування. До першої групи було віднесено 12 постраждалих, яких було госпіталізовано у перші шість годин після отримання опікової травми, до другої – 11 пацієнтів, яких доправили до лікарні у період від 12 до 24 годин з моменту травми, до третьої – 13 постраждалих, лікування яких було розпочато пізніше 24 годин після отримання опіків.

Хворим усіх груп було проведено загальний аналіз крові та сечі. Під час дослідження сечі враховували кількість, колір, прозорість, частку, вміст білка, глюкози, ацетону. Також проводилось мікроскопічне дослідження осаду сечі, за допомогою якого у складі зразка визначали наявність формених елементів крові, епітеліальних клітин, циліндрів. Осад сечі досліджували на наявність солей та слизу.

Кров для виготовлення мазків брали за загальноприйнятою методикою. Для дослідження кількості та морфології формених елементів крові застосовували забарвлювання мазків за Романовським-Гімзою.

Для визначення токсогенної зернистості нейтрофільних гранулоцитів крові використовували забарвлювання мазків за Фрейфельд.

Препарати досліджували за допомогою світлооптичної системи мікроскопа «БИО-ЛАМ» зі збільшенням $\times 90$ (імерсійний об'єктив).

З метою оцінки рівня ендогенної інтоксикації розраховували лейкоцитарний модифікований індекс інтоксикації (ЛІМ):

$$\text{ЛІМ} = \frac{\text{мц.} + \text{пл.кл.} + \text{юн.} + \text{пал.} + \text{сегм.}}{\text{лімф.} + \text{мон.} + \text{еоз.} + \text{баз.}}$$

Рівень компенсації ендогенної інтоксикації оцінювали за допомогою розрахунку реактивної відповіді нейтрофілів (РВН):

$$\text{РВН} = \frac{(\text{мц.} + \text{юн.} + 1) \times \text{пал.} \times \text{сегм.}}{(\text{лімф.} + \text{баз.} + \text{мон.}) \times \text{еоз.}}$$

З метою оцінки активності запального процесу та розвитку порушень імунологічної реактивності розраховували індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК):

$$\text{ІЗЛК} = \frac{\text{еоз.} + \text{баз.} + \text{нейтр. (с., п., юн., мц.)}}{\text{мон.} + \text{лімф.}}$$

Крім того, розраховували індекс співвідношення лейкоцитів та швидкості зсідання еритроцитів (ІСЛ ШОЕ):

$$\text{ІСЛ ШОЕ} = \frac{\text{л.} \times \text{ШОЕ}}{100}$$

та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ):

$$\text{ІСЛ ШОЕ} = \frac{\text{лімф.} \times 10}{\text{мц.} + \text{юн.} + \text{пал.} + \text{сегм.} + \text{еоз.} + \text{баз.}}$$

За вказаними параметрами робили висновки щодо ступеня вираженості інтоксикації, пов'язаної з інфекційним чи аутоімунним процесом.

Було проаналізовано лабораторні показники хворих усіх груп, отримані протягом 4 тижнів від моменту надходження постраждалих з опіками до стаціонара.

Результати дослідження. При лабораторному дослідженні крові у пацієнтів усіх груп встановлено тенденцію до збільшення загальної кількості лейкоцитів. Лейкоцитоз зафіксовано у межах від $12 \cdot 10^9$ до $20 \cdot 10^9$ в 1 л крові.

У усіх випадках відмічався нейтрофіліоз зі зсувом вліво різного ступеня вираженості (від 10 до 23 % паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів). У 12 пацієнтів у мазках крові реєструвалася наявність метамієлоцитів.

Мікроскопічно у цитоплазмі нейтрофільних гранулоцитів крові відмічалася наявність токсогенної зернистості (від 25 до 50 % клітин у препараті).

Зниження інтенсивності забарвлення цитоплазми еритроцитів зустрічалось у пацієнтів усіх трьох груп на різних етапах лікування, але ця ознака найчастіше виявлялася у хворих третьої групи.

Також було зареєстровано пойкилоцитоз, однак потрібно відмітити, що це явище було епізодичним (пойкилоцити двічі виявлені у мазках крові хворих третьої групи у кількості від 10 до 12 % від загальної кількості еритроцитів).

Розподілення проявів порушень з боку системи крові залежно від строків початку лікування наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Лабораторні показники крові хворих з опіками, госпіталізованих у різні строки від моменту травми

Лабораторний показник	Строк спостереження, тижні	Групи дослідження		
		перша (n=12)	друга (n=11)	третя (n=13)
Лейкоцитоз	1-й	2	3	5
	2-й	1	5	5
	3-й	–	3	4
	4-й	–	–	4
Нейтрофілоз зі зсувом вліво	1-й	3	2	6
	2-й	5	5	7
	3-й	3	3	8
	4-й	1	3	5
Підвищення процентного вмісту паличкоядерних нейтрофілів	1-й	5	6	9
	2-й	3	4	6
	3-й	1	2	5
	4-й	–	–	3
Наявність метаміелоцитів	1-й	–	–	1
	2-й	–	–	5
	3-й	–	2	3
	4-й	–	–	1
Токсогенна зернистість нейтрофілів	1-й	–	–	1
	2-й	–	5	6
	3-й	2	3	4
	4-й	1	3	3
Зниження інтенсивності забарвлення цитоплазми еритроцитів	1-й	–	1	2
	2-й	–	3	4
	3-й	2	3	6
	4-й	1	2	3
Пойкілоцитоз	1-й	–	–	–
	2-й	–	–	–
	3-й	–	–	2
	4-й	–	–	–

Примітка. В таблиці подано кількість хворих з порушеннями лабораторних показників. Тут і в табл. 2.

При лабораторному дослідженні сечі пацієнтів усіх трьох груп спостерігалися гематурія, лейкоцитурія, протеїнурія, глюкозурія, наявність у сечі ниркового епітелію. Показники еритроцитурії реєструвалися від 25–30 до 5–10 клітин у полі зору. Еритроцити у сечі пацієнтів з опіками були змінені (вилужені). Кількість лейкоцитів у сечі хворих відмічалась: від густо на все поле зору до 10–15 клітин у полі зору. Відмічалася також глюкозурія різного ступеня вираженості у хворих усіх груп. У сечі хворих епізодично виявлявся нирковий епітелій та незнач-

на кількість гіалінових циліндрів. Ці показники спостерігалися у гострому періоді опікової хвороби і були виявлені у сечі хворих третьої групи.

Наявність змінених (вилужених) еритроцитів у сечі свідчила про ураження ниркових тілець з пошкодженням базальної мембрани, виражена стійка протеїнурія – про пошкодження структур на рівні проксимальних звивистих каналців.

Результати загального аналізу сечі хворих з опіками залежно від строків початку лікування наведено у табл. 2.

Таблиця 2. Лабораторні показники сечі хворих з опіками, госпіталізованих у різні строки від моменту травми

Лабораторний показник	Строк спостереження, тижні	Групи дослідження		
		перша (n=12)	друга (n=11)	третя (n=13)
Гематурія	1-й	2	3	5
	2-й	1	3	4
	3-й	–	1	2
	4-й	–	–	1
Лейкоцитурія	1-й	3	2	6
	2-й	5	5	7
	3-й	3	3	8
	4-й	1	3	5
Протеїнурія	1-й	5	6	9
	2-й	3	4	6
	3-й	1	2	5
	4-й	–	–	2
Глюкозурія	1-й	4	6	10
	2-й	–	3	7
	3-й	–	–	3
	4-й	–	–	2
Наявність ниркового епітелію	1-й	–	2	3
	2-й	1	1	2
	3-й	–	–	1
	4-й	–	–	–
Наявність перехідного епітелію	1-й	3	4	5
	2-й	4	5	6
	3-й	3	3	4
	4-й	2	3	4

При аналізі залежності показників стану органів сечовидільної системи у хворих з опіками від строків початку лікування виявлено, що у пацієнтів, лікування яких було розпочато у перші години після отримання травми, відмічалися клінічні прояви порушень з боку нирок та зміни лабораторних показників. Однак при своєчасному початку лікування лабораторні показники сечі нормалізувалися впродовж короткого часу. У пацієнтів, яких з різних причин було госпіталізовано у строки, більш віддалені від моменту отримання термічної травми, відмічалися виражені та довготривалі зміни лабораторних показників з боку сечовидільної системи.

На основі результатів загального аналізу крові хворих усіх досліджуваних груп було розраховано низку інтегральних індексів інтоксикації. Як видно з результатів, наведених

у табл. 3, у хворих першої групи зафіксовано незначне збільшення ЛШм та РВН. Показник ІСЛ ШОЕ у хворих цієї групи практично не змінювався. Це свідчить на користь припущення щодо помірно вираженої ендogenous інтоксикації, яка компенсувалася на тлі лікувальних дій.

Більш виражене збільшення ЛШм та РВН, а також деяке зменшення ІСЛ ШОЕ у хворих другої групи свідчить про субкомпенсацію ендogenous інтоксикації та розвиток інфекційного процесу.

Зменшення значення ІСЛ ШОЕ при помітному зростанні ЛШм та РВН у хворих третьої групи говорить про наявність тяжкої ендogenous інтоксикації, загрозу розвитку поліорганної недостатності та септичних ускладнень. Середній показник ІСЛ ШОЕ у хворих третьої групи змінений не виражено.

Таблиця 3. Прогностично-діагностичні показники стану хворих з опіками, госпіталізованих у різні строки від моменту травми, од.

Інтегральний індекс	Строк спостереження, тижні	Групи дослідження		
		перша (n=12)	друга (n=11)	третя (n=13)
ЛШм	1-й	2,0	4,2	6,8
	2-й	2,3	5,4	7,3
	3-й	1,9	3,8	5,9
	4-й	1,6	1,9	4,3
РВН	1-й	12,0	15,0	27,1
	2-й	11,9	27,2	38,4
	3-й	10,0	20,1	24,2
	4-й	9,2	11,8	13,3
ІЗЛК	1-й	2,5	2,8	3,1
	2-й	2,41	3,1	3,5
	3-й	2,0	2,5	3,2
	4-й	1,85	1,95	3,15
ІСЛ ШОЕ	1-й	1,8	1,3	1,5
	2-й	1,7	1,1	1,2
	3-й	1,75	1,0	1,0
	4-й	1,8	1,0	1,0
ЛГІ	1-й	4,5	4,0	4,0
	2-й	4,4	3,8	2,9
	3-й	4,5	3,4	1,9
	4-й	4,5	3,1	3,2

Примітка. В таблиці подано середні показники у хворих досліджуваної групи.

Але при вказаних значеннях ЛШм та РВН у поодиноких випадках спостерігалось збільшення ІСЛ ШОЕ. Таке поєднання цих показників може вказувати на розвиток ареактивності та декомпенсацію ендогенної інтоксикації.

Підвищення значень ІЗЛК вказувало на активізацію запального процесу, зменшення значень ЛГІ спостерігалось при розвитку інфекційної інтоксикації.

Висновки

Виявлено залежність вираженості порушень з боку лабораторних показників крові та сечі у хворих з опіками від строків початку лікування, а також визначено діагностичну інформативність лабораторних показників крові та сечі у хворих з опіками.

Отримані дані свідчать про негативний вплив тяжких термічних уражень на організм, зокрема на стан сечовидільної системи та

системи крові. Одним з головних факторів, що погіршують стан постраждалих, є початок лікування у строки, віддалені від моменту термічної травми.

Для об'єктивної оцінки тяжкості стану постраждалих з термічною травмою протягом усього курсу лікування необхідно враховувати інтегральні індекси ендогенної інтоксикації. Застосування цих індексів підвищує діагностичну інформативність лабораторних показників, дозволяє прогнозувати розвиток ускладнень опікової хвороби та своєчасно коригувати лікувальну тактику.

Перспективність дослідження. Перспективним напрямком досліджень у комбустиології та лабораторній діагностиці є розробка інтегральних індексів, що характеризують стан різних систем організму на різних стадіях опікової хвороби та дозволяють прогнозувати її перебіг.

Список літератури

1. Нагайчук В. І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками / В. І. Нагайчук // Мистецтво лікування. – 2010. – № 5 (71). – С. 24–27.

2. Порядок надання медичної допомоги хворим з опіками // Офіційний вісник України від 20.12.13, стаття 3561, код акта 70555/2013. – 2013. – № 96. – С. 136.

3. Инфузионная терапия ожогового шока – еще раз об известном / А. Н. Литовченко, А. А. Цогоев, Т. Г. Григорьева, Г. А. Олейник // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 4 (43). – С. 9–13.

4. Гузенко Б. В. Модифікована прогностична шкала оцінки тяжкості перебігу та результатів лікування тяжкої опікової хвороби / Б. В. Гузенко // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. – 2006. – Вип. 27. – С. 34–38.

5. Сперанский И. И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерий оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И. И. Сперанский, Г. Е. Самойленко, М. В. Лобачева // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. – № 6. – С. 3–12.

6. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга / В. К. Гусак, Э. Я. Фисталь, И. И. Сперанский [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2000. – № 10. – С. 36.

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

Е.В. Шаповал

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И МОЧИ У БОЛЬНЫХ С ОЖОГАМИ

Изучали лабораторные показатели состояния мочевого выделительной системы и системы крови в зависимости от сроков начала лечения, а также определяли их диагностическую информативность у больных с ожогами. Больные были распределены на три группы в зависимости от сроков начала лечения. Выявлена зависимость выраженности нарушений со стороны мочевого выделительной системы и системы крови у пострадавших с термической травмой от сроков начала лечения, а также определена диагностическая информативность лабораторных показателей крови и мочи у больных с ожогами. Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии тяжелых термических поражений на организм, в частности на состояние мочевого выделительной системы и системы крови. Одним из главных факторов, которые ухудшают состояние пострадавших, является начало лечения в сроки, отдаленные от момента термической травмы. Лабораторные показатели крови и мочи, а также рассчитываемые индексы интоксикации могут служить ориентиром для коррекции лечебной тактики в течение ожоговой болезни.

Ключевые слова: лабораторные показатели, кровь, моча, ожоговая болезнь.

E. V. Shapoval

DIAGNOSTIC INFORMATION VALUE OF LABORATORY PARAMETERS OF BLOOD AND URINE OF PATIENTS WITH BURNS

The state of the of laboratory parameters of the urinary system and the blood system was examined depending on the timing of the start of treatment, and their diagnostic information value in patients with burns was determined. Patients were divided into three groups depending on the timing of the start of treatment. The dependence of the severity of violations in urinary and blood systems in patients with thermal injuries on the timing of the start of treatment was revealed and diagnostic information value of laboratory parameters of blood and urine of patients with burns was defined. The findings testify the negative influence of severe thermal injuries on the organism, particularly on the state of urinary and blood system. One of the main factors that degrade the state of the injured persons is the beginning of treatment in terms distant from the moment of thermal injury. Laboratory parameters of blood and urine, as well as the calculated indices of intoxication can serve as a guide to correct treatment tactics during the burn disease.

Key words: laboratory parameters, blood, urine, burn disease.

Поступила 17.03.15

ОНКОЛОГІЯ

УДК [615.849+615.37]:616-006

*П.П. Сорочан, И.А. Громакова, Е.Н. Сухина, Н.Э. Прохач, И.С. Громакова**ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
НАМН Украины», г. Харьков***РАДИОТЕРАПИЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ.
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
КОМБИНИРОВАННОГО ПОДХОДА**

В обзоре представлены результаты клинических испытаний комбинированных противоопухолевых стратегий, включающих радиотерапию и иммунотерапию.

Ключевые слова: онкологические заболевания, радиотерапия, иммунотерапия.

Клинически обнаруживаемые опухоли избегают иммунного надзора, создавая иммуносупрессорное опухолевое микроокружение. Работами последних лет установлено, что наряду с прямым цитотоксическим действием на опухолевые клетки некоторые эффекты ионизирующей радиации способствуют преодолению иммуносупрессии и развитию противоопухолевого иммунного ответа. Показано, что ионизирующая радиация индуцирует иммуногенную клеточную смерть, облегчает распознавание и опосредованный Т-клетками киллинг опухолевых клеток, содействует Т-клеточной инфильтрации опухолей и повышению функциональной активности этих клеток. Вместе с тем радиотерапия не способна индуцировать эффективный противоопухолевый ответ, приводящий к системному отторжению опухоли. Иммунотерапия, как полагают, может служить дополнением радиотерапии для преодоления опухоль-индуцированной иммуносупрессии.

Целью данного обзора является анализ результатов клинических исследований комбинированных стратегий, включающих радио- и иммунотерапию.

Радиотерапия и дендритные клетки. Многие противоопухолевые иммунотера-

певтические стратегии прямо или опосредованно направлены на дендритные клетки для индукции противоопухолевого иммунного ответа. В нескольких исследованиях облучение применяли в сочетании с непосредственным введением дендритных клеток в опухоли. Для этой цели аутологичные дендритные клетки генерировали путем культивирования моноклеарных клеток, изолированных из периферической крови, в присутствии цитокинов и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), а затем инъецировали в облученную опухоль. В исследовании S.E. Finkelstein et al. [1] 5 HLA-A2-позитивным пациентам с раком простаты высокого риска проводили андрогенную супрессию, внешнее фракционированное облучение в суммарной дозе 45 Гр и внутриопухолевые инъекции дендритных клеток после 5, 15 и 25 фракций. В биоптатах получивших лечение пациентов регистрировали апоптоз опухолевых клеток и повышение инфильтрации опухоли CD8⁺-Т-клетками. В периферической крови больных отмечали увеличение простат-специфических CD8⁺-Т-лимфоцитов. Этой же группой авторов проведено исследование у 17 пациентов с саркомой мягких тканей высокого риска. Боль-

© П.П. Сорочан, И.А. Громакова, Е.Н. Сухина и др., 2015

ным проводили неoadьювантную радиотерапию (50,4 Гр за 28 фракций) в сочетании с тремя инъекциями дендритных клеток (107 клеток) во время лечения и одной инъекцией в периоперативный период. У 12 пациентов (71 %) не наблюдали прогрессирования заболевания в течение года [2]. В исследовании I фазы у пациентов с распространенной гепатоклеточной карциномой внутриопухолевую инъекцию дендритных клеток применяли в комбинации с радиотерапией в разовой дозе 8 Гр. Все 14 пациентов перенесли лечение, у половины из них был незначительный или частичный клинический ответ, у 8 пациентов развился α -фетопротеин-специфический иммунный ответ [3].

Другим подходом, способствующим увеличению доли дендритных клеток в облученных опухолях, индукции их созревания и облегчению кросс-презентации антигенов, освобождаемых при индуцированной облучением гибели опухолевых клеток, является применение факторов роста. Комбинацию подкожных инъекций ГМ-КСФ с локальной радиотерапией применяли у пациентов с метастатическими солидными опухолями. Согласно протоколу исследования радиотерапию проводили в течение 2 недель и начиная с 7-го дня вводили ГМ-КСФ (125 мкг/м²) подкожно ежедневно в течение 14 дней. Абскопальный эффект, определяемый как ответ в любом опухолевом сайте вне области облучения, наблюдали у 30 % пациентов [4].

Для активации внутриопухолевых дендритных клеток в комбинации с радиотерапией использовали также различные природные и синтетические агонисты Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR). Белок-связанный полисахарид крестин из гриба *Basidiomycete coriolus versicolor*, являющийся агонистом TLR2, применяли в комбинации с химиорадиотерапией при лечении ректальной аденокарциномы [5]. Тридцати пациентам проводили радиосенсибилизирующую химиотерапию S-1 в комбинации с неoadьювантным облучением (20 Гр за 10 фракций), после чего следовало радикальное хирургическое вмешательство с интраоперационной электронной терапией (15 Гр). Пациенты были рандомизированы для получения либо плацебо, либо полисахарида крестин,

который давали 3 раза в день в дозе 3 г/день во время химиорадиотерапии. Отмечено существенное увеличение процента НК-клеток в периферической крови и увеличение числа цитотоксических Т-лимфоцитов в ректальной слизистой оболочке, а также уменьшение уровня иммуносупрессивных кислых белков в сыворотке пациентов, леченных полисахаридом крестин.

Экстракт из *Mycobacterium tuberculosis*, содержащий такие полисахариды, как арабиноманнан и маннин, и получивший название Z-100, был тестирован в рандомизированном испытании III фазы у 249 пациентов с ПВ-IVA стадиями цервикального рака в комбинации со стандартной химиорадиотерапией. Пациентки были рандомизированы для получения Z-100 или плацебо. Подкожные инъекции Z-100 делали дважды в неделю при проведении радиотерапии и затем каждые две недели до прогрессирования заболевания. При применении Z-100 отмечена тенденция к повышению общей выживаемости ($p=0,07$), хотя статистическая значимость этого результата оказалась ниже ожидаемой, поскольку величины выживания были выше, чем ожидалось, в обеих исследуемых группах [6].

Тестирование поли-ИЦЦЦ, синтетической двуцепочечной РНК, связывающейся с TLR3, было проведено в испытании II фазы у пациентов с рецидивирующей анапластической глиомой. Внутримышечные инъекции поли-ИЦЦЦ (20 мкг/кг) выполняли 3 раза в неделю в комбинации с ежедневным облучением в дозе 200 сГр до суммарной дозы 60 Гр, после чего следовали инъекции поли-ИЦЦЦ в течение 1 года или до прогрессирования опухоли. В этом исследовании не отмечали увеличения величины объективного ответа и выживаемости без прогрессирования по сравнению с историческим контролем [7].

Препарат PF-3512676 (синтетический олигодеоксинуклеотид, обогащенный CpG-последовательностями), являющийся агонистом TLR9, тестировали в комбинированной терапии у пациентов с низкодифференцированной В-клеточной лимфомой. Величина ответа опухоли при сочетании введения PF-3512676 с облучением низкими дозами составила 27 % [8]. Этот подход был применен в исследовании I/II фазы у паци-

ентов с грибовидным микозом (*mycosis fungoides*). Величина ответа составила 33 %. У пациентов, отвечавших на лечение, наблюдали большее снижение количества CD25⁺-Т-клеток и дермальных дендритных клеток [9].

У больных раком грудной железы с метастазами в кожу проводится исследование I/II фазы в целях тестирования сочетанного применения синтетического имидазохинолина имиквимода, активирующего TLR7, и радиотерапии [10]. Имиквимод также тестируется в пилотном исследовании в комбинации с сопутствующим облучением в целях улучшения результатов лечения диффузной глиомы ствола мозга (NCT01400672).

Радиотерапия и вакцинация. Радиотерапию в комбинации с вирусной вакциной применяли в испытании II фазы у 19 больных с локализованным раком простаты, 11 пациентов получали только радиотерапию. Больным выполняли первичную вакцинацию рекомбинантным вирусным вектором *vaccinia*, экспрессирующим простат-специфический антиген (rV-PSA), в сочетании с вакциной, экспрессирующей костимуляторную молекулу B7-1 (rV-B7-1). Вакцины вводили одновременно с подкожной инъекцией ГМ-КСФ и системным введением низких доз ИЛ-2. Затем осуществляли ежемесячные ревакцинации рекомбинантным вирусным вектором *fowlpox*, экспрессирующим PSA (rV-PSA). Стандартную радиотерапию проводили между 4-й и 6-й вакцинациями. Режим хорошо переносился, токсичность на вакцину не обнаруживалась, хотя у многих больных развивалась временная токсичность на ИЛ-2, что вызывало необходимость снижения его дозы для большинства пациентов. Из 17 пациентов, которые получили комбинированную терапию, включающую все 8 вакцинаций, у 13 наблюдали по меньшей мере 3-кратное увеличение ПСА-специфичных Т-клеток. Данный эффект отсутствовал у тех, кто получал только радиотерапию. Приведены также доказательства генерации Т-клеток, специфичных к опухоль-ассоциированным антигенам, не включенным в вакцину, таким как PAP, MUC-1, PSMA и PSCA. Это предполагает, что прививка против единственного антигена опухоли в сочетании с радиотерапией может запустить антигенный каскад, приводящий к иммунному ответу против многих эндогенных антигенов опухоли [11].

Этими же авторами у больных раком простаты проведено исследование вирусной вакцины, экспрессирующей три костимуляторные молекулы. Интрапростатическое введение вакцины PSA-TRICOM не вызывало дозозимитирующей токсичности и генерировало значительный иммунный ответ [12].

В мультицентровом исследовании II фазы у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты лечение проводили радиофармацевтическим препаратом ¹⁵³Sm-EDTMP или его комбинацией с PSA-TRICOM вакциной. При комбинированном лечении значительно увеличивалось время до прогрессирования заболевания по сравнению с этим показателем у принимавших только ¹⁵³Sm-EDTMP (3,7 мес против 1,7 мес) [13].

В исследовании Y. Shibamoto et al. [14] представлены результаты лечения 40 пациентов, получавших вакцину на основе аутологичных дендритных клеток в комбинации с конформной радиотерапией. Пациенты имели рецидивные, метастатические или локально распространенные опухоли головы и шеи, поджелудочной железы, легких, пищевода, тела матки. Зрелые дендритные клетки нагружали аутологичными лизатами опухолевых клеток или опухоль-специфическими пептидами. Пациенты получали модулированную по интенсивности радиотерапию, стереотаксическую радиотерапию или трехмерную конформную радиотерапию. Суммарная доза облучения составляла 30 и 60 Гр для пациентов, ранее получавших и не получавших радиотерапию соответственно. После завершения радиотерапии вакцину вводили 1 раз в 2 недели, всего 7 инъекций. У 31 пациента, получившего полную дозу радиотерапии, величина ответа составила 61 %, у 9 пациентов, ранее получавших радиотерапию, – 55 %. Ответ опухоли вне зоны облучения оценивали у 9 пациентов: у 22 % наблюдали частичный ответ, у 33 % – стабилизацию заболевания и у 44 % – прогрессирование заболевания.

Радиотерапия и цитокины. Одним из подходов к усилению эффекторной функции опухоль-специфических Т-клеток и других лейкоцитов является применение цитокинов. Ранние исследования применения цитокинов, таких как интерферон- α и фактор некроза

опухолей- α (ФНО- α), в комбинации с радиотерапией показали их высокую токсичность. В целях улучшения переносимости был разработан аденовектор (TNFerade), экспрессирующий ФНО- α под контролем индуцированного радиацией промотора Egr-1. Впервые в комбинации с радиотерапией препарат был тестирован в испытании I фазы, включавшем 36 пациентов с солидными опухолями, у 70 % из которых наблюдали объективный ответ без дозолимитирующих токсичностей [15]. Хорошая переносимость лечения при комбинировании препарата с радио- или химиорадиотерапией показана в исследованиях I и II фазы у больных саркомой мягких тканей, ректальным раком, раком поджелудочной железы, эзофагеальным раком и рецидивным раком головы и шеи [16–20]. Положительные результаты, полученные при лечении локально распространенного рака поджелудочной железы, послужили основанием к проведению рандомизированного исследования III фазы совместного применения фторурацила и радиотерапии с TNFerade или без него. Исследование включало 304 пациента, которые были рандомизированы в соотношении 2:1. Большая часть больных получала TNFerade. Анализ результатов лечения не выявил преимуществ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у получавших TNFerade пациентов [21].

В комбинированных стратегиях у больных меланомой и почечно-клеточной карциномой применяли ИЛ-2, цитокин, необходимый для роста, пролиферации и дифференцировки Т-клеток. В исследовании I фазы, в котором ИЛ-2 комбинировали со стереотаксической радиотерапией, величина ответа у пациентов с меланомой была значительно выше по сравнению с историческим контролем [22]. В настоящее время проводится еще несколько исследований, сочетающих лечение ИЛ-2 и стереотаксической радиотерапией, в том числе и у пациентов с этими нозологиями.

Радиотерапия и усиление t-клеточной стимуляции. Костимуляция – сигналы активации, передаваемые Т-клеткам в дополнение к сигналу, индуцированному через антигенраспознающие Т-клеточные рецепторы. Агонисты костимуляторных рецепторов могут быть использованы для индукции костимуляции, способствующей улучшению

активации и эффекторной функции противоопухолевых Т-клеток.

К числу костимуляторных молекул относится OX40 (CD134), член суперсемейства рецептора фактора некроза опухолей, обеспечивающий мощную стимуляцию Т-клеток. В небольшом клиническом исследовании проанализирован эффект циклофосфида, радиотерапии и антител-агонистов OX40 у больных с метастатическим кастрат- и химиорезистентным раком простаты. Отмечены увеличение пролиферации CD4⁺FoxP3⁻, CD8⁺ и NK-клеток и тенденция к увеличению количества CD8⁺-Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации CD38 и HLA-DR [23]. Исследование, в котором лечение агонистом OX40 сочетается со стереотаксической радиотерапией, проводится у больных метастатическим раком грудной железы (NCT01642290). Ожидаемые первичные результаты этого испытания – это оценка безопасности комбинированного лечения и маркеров иммунного ответа.

Радиотерапия и блокада иммунных контрольных точек. Эффективным подходом к повышению функции эффекторных Т-клеток является блокирование иммунных контрольных точек. Рецепторы иммунных контрольных точек передают ингибиторные сигналы, приводящие к подавлению пролиферации и функциональной активности Т-клеток. К числу таких рецепторов относят рецепторы CTLA-4 и PD-1, способные воспринимать ингибирующие сигналы и подавлять активность Т-лимфоцитов. Получены данные, демонстрирующие клиническую эффективность блокады рецепторов иммунных контрольных точек в сочетании с радиотерапией.

В открытом испытании I/II фазы у мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты тестировали эскалацию дозы ипилимумаба (моноклональные антитела к CTLA-4) у 33 пациентов с облучением 1–3 костных метастазов одной дозой 8 Гр или без него. Максимальная доза ипилимумаба (10 мг/кг) хорошо переносилась, и 34 пациентам была проведена радиотерапия в сочетании с ипилимумабом в указанной дозе. У 8 из этих пациентов наблюдали снижение ПСА на 50 % и более. У 1 пациента наблюдали полный ответ продолжитель-

ностью более 11,3 мес и у 6 пациентов – стабилизацию заболевания [24].

Этот же подход был протестирован в двойном слепом рандомизированном мультицентровом испытании, включавшем 799 мужчин с кастрационно-резистентным раком простаты, который прогрессировал на доцетакселе [25]. Пациентам проводили облучение 1–5 участков костных метастазов (8 Гр за фракцию), после которого им давали 10 мг/кг ипилимумаба или плацебо каждые три недели, всего 4 дозы. Режим хорошо переносился, но не наблюдалось общей выживаемости в группах, получавших ипилимумаб и плацебо. Вместе с тем увеличение общей выживаемости все-таки отмечено у пациентов с менее распространенным заболеванием.

Проведен анализ результатов лечения 21 больного распространенной меланомой, которым проводили радиотерапию после прогрессирования заболевания при лечении ипилимумабом [26]. Локальный ответ на радиотерапию был отмечен у 13 (62 %) пациентов, у 11 из которых наблюдали абскопальный эффект. Медианы общей выживаемости составили 22,4 и 8,3 мес при наличии абскопального эффекта и в его отсутствие соответственно.

В настоящее время безопасность комбинированной терапии и наличие абскопального ответа проверяются в фазе I/II клинического исследования у пациентов с метастатическим

немелкоклеточным раком легкого и в фазе III рандомизированного исследования у пациентов с метастатической меланомой. Пациентам проводят облучение одной зоны метастазирования в дозе 30 Гр за 5 фракций в комбинации с внутривенными инъекциями ипилимумаба (3 мг/кг) каждые три недели, всего 4 дозы. Первую инъекцию выполняют в течение 24 часов после первой фракции радиотерапии [27].

Полученные результаты исследований дают основания полагать, что комбинирование радиотерапии с иммунотерапией способно усилить противоопухолевый терапевтический эффект. Вместе с тем вопросы выбора оптимального способа сочетания радио- и иммунотерапии, дозы и фракционирования радиотерапии, от которых зависит баланс между иммуносупрессорными и иммуностимулирующими эффектами остаются нерешенными. В связи с отсутствием ответа на комбинированное лечение у части пациентов встает также вопрос о необходимости выявления биомаркеров, позволяющих предсказать ответ на данное лечение. Несмотря на все эти нерешенные проблемы, растущий интерес к комбинированному использованию радиотерапии и иммунотерапии дает надежду на нахождение рационального способа сочетания этих стратегий, позволяющего использовать врожденную способность организма устранять опухолевые клетки.

Список литературы

1. Serial assessment of lymphocytes and apoptosis in the prostate during coordinated intraprostatic dendritic cell injection and radiotherapy / S. E. Finkelstein, F. Rodriguez, M. Dunn [et al.] // *Immunotherapy*. – 2012. – V. 4, № 4. – P. 373–382.
2. Combination of external beam radiotherapy (EBRT) with intratumoral injection of dendritic cells as neo-adjuvant treatment of high-risk soft tissue sarcoma patients / S. E. Finkelstein, C. Iclozan, M. M. Bui [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 82, № 2. – P. 924–932.
3. Combination of conformal radiotherapy and intratumoral injection of adoptive dendritic cell immunotherapy in refractory hepatoma / K.-H. Chi, S.-J. Liu, C.-P. Li [et al.] // *J. Immunother.* – 2005. – V. 28, № 2. – P. 129–135.
4. *Formenti S. C.* Systemic effects of local radiotherapy / S. C. Formenti, S. Demaria // *Lancet Oncol.* – 2009. – V. 10, № 7. – P. 718–726.
5. Effects of preoperative immunochemoradiotherapy and chemoradiotherapy on immune responses in patients with rectal adenocarcinoma / S. Sadahiro, T. Suzuki, Y. Maeda [et al.] // *Anticancer Res.* – 2010. – V. 30, № 3. – P. 993–999.
6. Phase III placebo-controlled double-blind randomized trial of radiotherapy for stage IIB–IVA cervical cancer with or without immunomodulator Z-100: a JGOG study / T. Sugiyama, K. Fujiwara, Y. Ohashi [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2014. – V. 25, № 5. – P. 1011–1017.

7. A North American brain tumor consortium phase II study of poly-ICLC for adult patients with recurrent anaplastic gliomas / N. Butowski, K. R. Lamborn, B. L. Lee [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2009. – V. 91, № 2. – P. 183–189.
8. In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: a phase I/II study / J. D. Brody, W. Z. Ai, D. K. Czerwinski [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28, № 28. – P. 4324–4332.
9. In situ vaccination against mycosis 29 fungoides by intratumoral injection of a TLR9 agonist combined with radiation: a phase 1/2 study / Y. H. Kim, D. Gratzinger, C. Harrison [et al.] // *Blood.* – 2012. – V. 119, № 2. – P. 355–363.
10. Topical TLR7 agonist imiquimod can induce immune-mediated rejection of skin metastases in patients with breast cancer / S. Adams, L. Kozhaya, F. Martiniuk [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – V. 18, № 24. – P. 6748–6757.
11. Combining a recombinant cancer vaccine with standard definitive radiotherapy in patients with localized prostate cancer / J. L. Gulley, P. M. Arlen, A. Bastian [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – V. 11, № 9. – P. 3353–3362.
12. Phase I study of intraprostatic vaccine administration in men with locally recurrent or progressive prostate cancer / J. L. Gulley, C. R. Heery, R. A. Madan [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2013. – V. 62, № 9. – P. 1521–1531.
13. A phase II randomized clinical trial of samarium-153 EDTMP (Sm-153) with or without PSA-*tricom* vaccine in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) after docetaxel / C. R. Heery, R. A. Madan, M. Bilusic [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – V. 31 (suppl. 6). – Abstract 102.
14. Immune-maximizing (IMAX) therapy for cancer: combination of dendritic cell vaccine and intensity-modulated radiation / Y. Shibamoto, M. Okamoto, M. Kobayashi [et al.] // *Mol. Clin. Oncol.* – 2013. – V. 1, № 4. – P. 649–654.
15. TNFerade biologic, an adenovector with a radiation-inducible promoter, carrying the human tumor necrosis factor alpha gene: a phase I study in patients with solid tumors / N. Senzer, S. Mani, A. Rosemurgy [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22, № 4. – P. 592–601.
16. A phase I trial of TNFerade biologic in patients with soft tissue sarcoma in the extremities // A. J. Mundt, S. Vijayakumar, J. Nemunaitis [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – V. 10, № 17. – P. 5747–5753.
17. A pilot feasibility study of TNFerade™ biologic with capecitabine and radiation therapy followed by surgical resection for the treatment of rectal cancer / D. Citrin, K. Camphausen, B. J. Wood [et al.] // *Oncology.* – 2010. – V. 79, № 5–6. – P. 382–388.
18. EUS or percutaneously guided intratumoral TNFerade biologic with 5-fluorouracil and radiotherapy for first-line treatment of locally advanced pancreatic cancer: a phase I/II study / J. R. Hecht, J. J. Farrell, N. Senzer [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – V. 75, № 2. – P. 332–338.
19. Phase I evaluation of TNFerade biologic plus chemoradiotherapy before esophagectomy for locally advanced resectable esophageal cancer / K. J. Chang, T. Reid, N. Senzer [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – V. 75, № 6. – P. 1139–1146.
20. A phase I dose escalation study of Ad GV.EGR.TNF.11D (TNFerade™ Biologic) with concurrent chemoradiotherapy in patients with recurrent head and neck cancer undergoing reirradiation / T. Y. Seiwert, T. Darga, D. Haraf [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – V. 24, № 3. – P. 769–776.
21. Randomized phase III multiinstitutional study of TNFerade biologic with fluorouracil and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: final results / J. M. Herman, A. T. Wild, H. Wang [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – V. 31, № 7. – P. 886–894.
22. Phase 1 study of stereotactic body radiotherapy and interleukin-2 – tumor and immunological responses / S. K. Seung, B. D. Curti, M. Crittenden [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – V. 4, № 137: 137ra74.
23. Phase I/II clinical trial of anti-OX40, radiation and cyclophosphamide in patients with prostate cancer: immunological analysis / M. Kovacsovics-Bankowski, L. Chisholm, J. Vercellini [et al.] // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* – 2013. – V. 1 (suppl. 1). – P. 255.

24. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an openlabel, multicenter phase I/II study / S. F. Slovin, C. S. Higano, O. Hamid [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – V. 24, № 7. – P. 1813–1821.

25. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial / E. D. Kwon, C. G. Drake, H. I. Scher [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – V. 15, № 7. – P. 700–712.

26. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy / A. M. Grimaldi, E. Simeone, D. Giannarelli [et al.] // *Oncoimmunology.* – 2014. – V. 3: e28780.

27. Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation / M. Crittenden, H. Kohrt, R. Levy [et al.] // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2015. – V. 25, № 1. – P. 54–64.

П.П. Сорочан, І.А. Громакова, О.М. Сухіна, Н.Е. Прохач, І.С. Громакова
РАДІОТЕРАПІЯ ТА ІМУНОТЕРАПІЯ. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ
КОМБІНОВАНОГО ПІДХОДУ

В огляді подано результати клінічних випробувань комбінованих протипухлинних стратегій, які включають радіотерапію та імунотерапію.

Ключові слова: онкологічні захворювання, радіотерапія, імунотерапія.

P.P. Sorochan, I.A. Gromakova, E.N. Sukhina, N.E. Prokhach, I.S. Gromakova
RADIOTHERAPY AND IMMUNOTHERAPY. RESULTS OF CLINICAL TRIALS OF THE COMBINED
APPROACH

Results of clinical trials of the combined anticancer strategy including radiotherapy and immunotherapy are reviewed.

Key words: cancer diseases, radiotherapy, immunotherapy.

Поступила 16.03.15

ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 612.112:618.145-002-097-06:618.177-02

*Г.Д. Коваль**Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці***РЕГУЛЯТОРНІ Т-КЛІТИНИ ЕНДОМЕТРІЯ
ЯК ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗУ ЕНДОМЕТРІОЗУ
ТА СПРИЧИНЕНОГО НИМ БЕЗПЛІДДЯ**

Проведено дослідження фактора транскрипції регуляторних Т-лімфоцитів у тканині еутопічного ендометрія у 20 жінок з ендометріозом і безпліддям та у 20 жінок з безпліддям трубного генезу (контрольна група) в фолікулярну фазу менструального циклу. Визначено експресію мРНК фактора транскрипції регуляторних Т-лімфоцитів – FoxP3 методом кількісної полімеразно-ланцюгової реакції в реальному часі. Показано, що експресія FoxP3 в ендометрії безплідних жінок з ендометріозом була достовірно зниженою відносно контролю. На нашу думку, зниження експресії мРНК FoxP3 є вираженням недостатності функції регуляторних Т-лімфоцитів у ендометрії жінок з ендометріозом та може відігравати роль у патогенезі як самого ендометріозу, так і пов'язаного з ним безпліддя.

Ключові слова: регуляторні Т-лімфоцити, фактори транскрипції, ендометріоз, безпліддя, ендометрій.

Ендометріоз – це захворювання, що характеризується розростанням тканини, за морфологічними характеристиками схожої на ендометрій, поза межами порожнини матки [1, 2]. Ендометріоз є третім за частотою причинним фактором безпліддя. Загальновідомо, що дане захворювання розвивається на тлі гормональних порушень, генетичної схильності та імунологічного дисбалансу [3, 4]. Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених цій проблемі, імунопатогенез ендометріозу та спричиненого ним безпліддя достеменно не з'ясовані [1, 4, 5].

Оскільки ендометріодні ураження часто присутні в черевній порожнині, то вони знаходяться в безпосередньому контакті з перитонеальною рідиною, котра омиває порожнини малого тазу, матку, маткові труби та яєчники. Як відомо, перитонеальна рідина містить велику кількість елементів імунної системи, які повинні здійснювати контроль гомеостазу [6, 7]. Тим не менше при ендометріозі спостерігається не тільки вихід маткового ендометрія в позаматковий простір, а і його розростання. Тому дане захворювання може розглядатися з позицій «трансплантації» аутологічної тканини, або імунологічної толерантності до ектопічного ендометрія, що, безумовно, свідчить про порушення імунологічної регуляції. В процесах імунологічної регуляції важливу роль відіграє регулююча мережа Т-хелперів (ТCD4⁺-клітин-ефекторів), у яку входять такі субпопуляції Т-хелперів, як Т-хелпери 1-го типу (Th1), Т-хелпери 2-го типу (Th2), Т-хелпери 17-го типу (Th17) в поєднанні з Т-регуляторними клітинами CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (Treg) [8]. Останні клітини відіграють особливу роль у підтримці імунологічної толерантності та імунологічного гомеостазу. Особливістю Treg є експресія унікального транскрипційного фактора FoxP3⁺ (forkhead box P3), який регулює їх розвиток та функції [9, 10]. Проте дуже мало переконливих публікацій стосовно ролі регуляторних

© Г.Д. Коваль, 2015

Т-клітин CD25⁺FoxP3⁺ (Treg) у небажаній імунологічній толерантності по відношенню до ендометріїдних ектопій та розвитку безпліддя, що й зумовило мету нашої роботи.

Мета дослідження – дослідити роль Т-регуляторних лімфоцитів у розвитку ендометріозу та асоційованого з ним безпліддя на основі визначення експресії мРНК FoxP3⁺ в ендометрії у жінок з ендометріозом, асоційованим з безпліддям.

Матеріал і методи. Для дослідження використовувався матеріал тканини еутопічного ендометрія, залитого в парафінові блоки. В дослідженні використано зразки тканини ендометрія від 20 безплідних жінок з ендометріозом (досліджувана група) та 20 жінок з безпліддям трубного генезу внаслідок перенесеного запального процесу (контрольна група). Всім пацієнткам було проведено ретельне обстеження, на основі якого не було виявлено жодної іншої патології з боку репродуктивного тракту. Тканину ендометрія отримували інтраопераційно (під час гістероскопії, яку проводили одразу після лапароскопії, коли й встановлювалась візуальна картина ендометріозу та трубної непрохідності).

Матричну РНК фактора регуляції транскрипції регуляторних Т-лімфоцитів FoxP3 визначали за допомогою молекулярно-генетичних досліджень. Спочатку досліджувані зразки подрібнювали та гомогенізували за допомогою ступки та пестика, після чого зразки депарафінували в ксилолі та проводили регідратацію в низхідних концентраціях етанолу (100 %; 96 %; 70 %).

Для виділення тотальної РНК використовували набір «Trizol RNA Prep 100» (Ізоген Lab., LTD, Росія), який містить Trizol reagent (лізуючий реагент, до складу якого входить денатуруючий агент гуанідинтіоціанат та фенол рН=4,0) та ExtraGene E (суспензія суміші іонообмінників). РНК виділяли відповідно до протоколу до набору.

Зворотну транскрипцію та отримання кДНК проводили, використовуючи набір ОТ-1 фірми «Синтол» (Росія). Реакційна су-

міш загальним об'ємом 25 мкл містила 1 мкл Random-6 праймера, 2 мкл тотальної РНК, 8,5 мкл деіонізованої H₂O, очищеної від нуклеаз, 12,5 мкл 2,5X реакційної суміші та 1 мкл ревертази MMLV-RT. Зворотну транскрипцію проводили при 45 °С впродовж 45 хв з подальшим нагріванням для інактивації MMLV-RT впродовж 5 хв при температурі 92 °С. Отриману кДНК відразу використовували в полімеразно-ланцюговій реакції (ПЛР) в кількості 1–10 мкл або зберігали при температурі –20 °С, а також при –70 °С більш тривалий період.

Для визначення рівня експресії досліджуваних генів використовували ампліфікатор CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) і набір реактивів Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, США). Фінальна реакційна суміш для ампліфікації включала барвник SYBR Green, ДНК-полімеразу Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase, по 0,2 мкл прямого і зворотного специфічних праймерів, 1 мкл матриці (кДНК). Реакційну суміш доводили до загального об'єму 25 мкл додаванням деіонізованої H₂O.

Специфічні пари праймерів (5'-3') для аналізу досліджуваних і референсного генів були підібрані за допомогою програмного забезпечення Primer Blast (www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast) та виготовлені фірмою Metabion (Німеччина), таблиця.

Ампліфікацію, яка складалася з 45–50 циклів, проводили після початкової денатурації протягом 10 хв при 95 °С та за таких умов: денатурація – 95 °С, 15 с, віджиг – 59–61 °С, 30–60 с, елонгація – 72 °С, 30 с. Як референс-ген для визначення відносного значення зміни рівня експресії досліджуваних генів був використаний ген гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази (GAPDH). Відносно нормалізовану кількість кДНК таргетних генів визначали за методом ΔΔCt. Статистичний аналіз даних ПЛР проводили за допомогою програмного забезпечення CFX Manager™ (Bio-Rad, США).

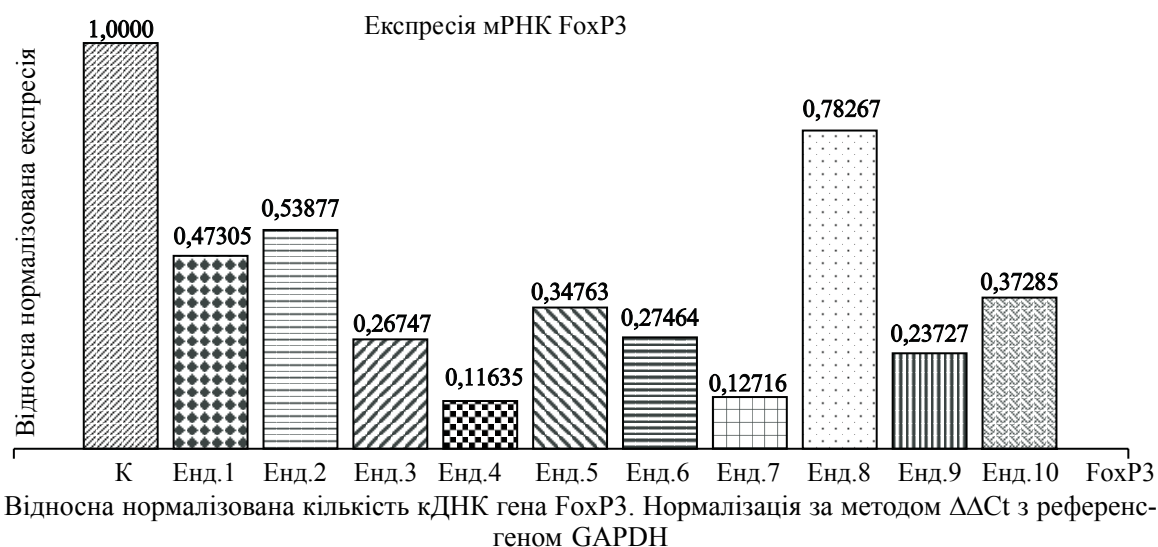
Результати та їх обговорення. Встановлено, що експресія мРНК FoxP3 в ендометрії

Пари праймерів, що використовувалися для визначення мРНК FoxP3

Ген	Праймер	Температура, °С	Розмір	Екзон
FoxP3	F: 5'-TCTGCACCTCCCAAATCCC-3'	59.96	48	730/731
	R: 5'-AAAGGGTGCTGTCTTCCCTG-3'	59.89		

безплідних жінок з ендометріозом була достовірно зниженою в порівнянні з такою у контрольній групі (рисунок).

ної відповіді [13–15]. Зокрема, є роботи [16], де показано, що експресія мРНК FoxP3 в ендометрії жінок з безпліддям невиясненого



На нашу думку, зниження експресії мРНК FoxP3 є вираженням недостатності функції регуляторних Т-лімфоцитів. Це, у свою чергу, може підтримувати імунологічну толерантність по відношенню до ендометріюїдних ектопій та сприяти їх збільшенню поза межами фізіологічної локалізації. Наші дані узгоджуються з результатами досліджень, де, зокрема, показано наявність поліморфізму гаплотипів FoxP3, пов'язаних з ендометріозом [11]. При цьому існують роботи, у яких указується на підвищення експресії мРНК FoxP3 в ендометрії жінок з ендометріозом, проте названі дослідження проводились за інших умов (у переїмплантаційну фазу) [12]. З іншого боку, сприйнятливості ендометрія до імплантації вимагає адекватної імунологічної толерантності для захисту ембріона від імунного відторгнення з боку материнської імун-

генезу вдвічі нижча, ніж у здорових жінок, що чітко вказує на роль Т-регуляторних лімфоцитів у розвитку безпліддя.

Висновки

В ендометрії жінок з ендометріозом, асоційованим з безпліддям, відмічається зниження експресії мРНК FoxP3, що може відігравати роль у розвитку як самого ендометріозу, так і асоційованого з ним безпліддя.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані зумовлюють необхідність подальших досліджень ролі Т-регуляторних лімфоцитів у патогенезі ендометріозу та спричиненого ним безпліддя в контексті їх взаємодії з іншими імунними молекулами [17] та з перспективою вирішення питань діагностичного використання та терапевтичного впливу.

Список літератури

1. Theories of endometriosis / D. Vinatier, G. Orazi, M. Cosson, P. Dufour // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. – 2001. – V. 96, № 1. – P. 21–34.
2. Endometriosis, quality of life and work / E. Nnoaham, L. Hummelshoj, P. Webster, T. d'Hooghe // *Fertility and Sterility*. – 2011. – V. 96, № 2. – P. 366–372.
3. Юзько О. М. Застосування допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні / О. М. Юзько, Т. А. Юзько // *Жін. лікар*. – 2010. – № 2 (28). – С. 30–34.
4. Ozkan S. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments [Електронний ресурс] / S. Ozkan, W. Murk, A. Arici // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – Режим доступу : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1434.007/pdf>.

5. Некоторые иммунологические аспекты эндометриоза у женщин детородного возраста с нарушением фертильности / Н. М. Калинина, Е. А. Михнина, Н. И. Давыдова [и др.] // Russian Journal of Immunology. – 2005. – V. 9, suppl. 2. – P. 24–33.
6. Immune cells in the female reproductive tract / S. K. Lee, C. J. Kim, D. J. Kim, J. H. Kang // Immune Netw. – 2015. – V. 15 (1). – P. 16–26.
7. Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix, and vagina / A. L. Givan, H. D. White, J. E. Stern [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 1997. – V. 38. – P. 350–359.
8. Zhu J. CD4 T cells: fates, functions, and faults / J. Zhu, W. E. Paul // Blood. – 2008. – V. 112 (5). – P. 1557–1569.
9. Sakaguchi S. FoxP3⁺ regulatory T cells in the human immune system [Электронный ресурс] / S. Sakaguchi, M. Miyara, C. M. Costantino // Nature Reviews Immunol. – 2010. – V. 10. – P. 490–500. – Режим доступа : <http://www.nature.com/nri/journal/v10/n7/full/nri2785.html/>.
10. Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease / S. Sakaguchi, M. Ono, R. Setoguchi, H. Yagi // Immunological Reviews. – 2006. – V. 212, iss. 1. – P. 8–27.
11. Analysis of FoxP3 polymorphisms in infertile women with and without endometriosis / G. M. Andre, C. P. Barbosa, J. S. Teles [et al.] // Fertility and Sterility. – 2011. – V. 95, iss. 7. – P. 2223–2227.
12. Expression of the T regulatory cell transcription factor FoxP3 in periimplantation phase endometrium in infertile women with endometriosis / S. Chen, J. Zhang, C. Huang [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2012. – V. 10. – P. 34–41.
13. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, S. Guller // Reproductive Science. – 2011. – V. 1221. – P. 80–87.
14. Tilburgs T. Elsevier trophoblast research award lecture: unique properties of decidual T cells and their role in immune regulation during human pregnancy [Электронный ресурс] / T. Tilburgs, F. H. Claas, S. A. Scherjon // Placenta. – 2010. – V. 31. – P. S82–S86. – Режим доступа : [http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004\(10\)00023-8/pdf](http://www.placentajournal.org/article/S0143-4004(10)00023-8/pdf).
15. Control of uterine microenvironment by Foxp3⁺ cells facilitates embryo implantation [Электронный ресурс] / A. Teles, A. Schumacher, M.-C. Kühnle [et al.] // Front Immunol. – 2013. – V. 4. – Режим доступа : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689029/>.
16. Jasper M. J. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue / M. J. Jasper, K. P. Tremellen, S. A. Robertson // MHR: Basic science of reprod. medicine. – 2006. – V. 12, iss. 5. – P. 301–308.
17. Guerin L. R. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? / L. R. Guerin, J. R. Prins, S. A. Robertson // Hum. Reprod. Update. – 2009. – V. 15, № 5. – P. 517–535.

Г.Д. Коваль

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ВАЖНЫЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЭНДОМЕТРИОЗА И ВЫЗЫВАЕМОГО ИМ БЕСПЛОДИЯ

Проведено исследование фактора транскрипции регуляторных Т-лимфоцитов в ткани эутопического эндометрия у 20 женщин с эндометриозом и бесплодием и 20 женщин с бесплодием трубного генеза (контрольная группа) в фолликулярной фазе менструального цикла. Определена экспрессия мРНК фактора транскрипции регуляторных Т-лимфоцитов – FoxP3 методом количественной полимеразно-цепной реакции в реальном времени. Показано, что экспрессия FoxP3 в эндометрии бесплодных женщин с эндометриозом была достоверно сниженной относительно контроля. По нашему мнению, снижение экспрессии мРНК FoxP3 является выражением недостаточности функции регуляторных Т-лимфоцитов в эндометрии женщин с эндометриозом и может играть роль в патогенезе как самого эндометриоза, так и связанного с ним бесплодия.

Ключевые слова: регуляторные Т-лимфоциты, факторы транскрипции, эндометриоз, бесплодие, эндометрий.

G.D. Koval

REGULATORY T-CELLS OF ENDOMETRIUM AS IMPORTANT PATHOGENETIC FACTORS OF ENDOMETRIOSIS AND RELATED INFERTILITY

The expression of mRNA transcription factor of regulatory T-lymphocytes – FoxP3 has been investigated by the method of quantitative real-time PCR in eutopic endometrium tissue of 20 women with endometriosis and infertility as well as 20 women with infertility of tubal genesis (control group). It has been shown, that FoxP3 expression in the endometrium of infertile women with endometriosis was significantly reduced comparing with the control group. In our opinion, the decreased mRNA expression of FoxP3 is related with insufficient functioning of regulatory T-lymphocytes in the endometrium of women with endometriosis and may play a role in the pathogenesis of endometriosis as well as the related infertility.

Key words: *regulatory T-cells, transcription factors, FoxP3, endometriosis, infertility, endometrium.*

Поступила 27.02.15

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

УДК 612.843.3:616-072.7(048.8)

*В.В. Семенец, В.В. Токарев, О.А. Тарануха***Харьковский национальный университет радиозлектроники***Харьковский национальный медицинский университет***ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЦВЕТОВОГО ЗРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В работе рассмотрено исследование функции и дефектов цветового зрения человека (как врожденных, так и приобретенных) с помощью многоцветных тестов, пигментных таблиц, созданных по принципу полихроматичности, а также спектральных приборов. Чувствительным, надежным и достоверным методом исследования и оценки цветового восприятия является применение компьютеризированных систем.

Ключевые слова: цветоощущение, трихромазия, полихроматические таблицы, аномалоскоп.

Необходимость оценки цветового зрения пациента возникает для определения его профессиональной пригодности, а также при подозрении на наличие приобретенного дефекта как результата глазной болезни, общего заболевания, побочного действия лекарств или травмы [1, 2].

Имеется более десятка способов и тестов для диагностики врожденных и приобретенных нарушений цветового зрения человека. Определение цветового зрения включает: исследование порогов цветовой чувствительности, выявление цветовых расстройств и дифференцирование их по формам и степеням [3].

Для оценки функции и дефектов цветового зрения человека используют три типа методов: спектральные, электрофизиологические, метод пигментных таблиц [1, 2, 4–6]. Выделяют количественные и качественные тесты для исследования; количественные тесты чувствительны и специфичны.

Псевдоизохроматические таблицы. Исследовать нарушения цветоощущения можно с помощью многоцветных тестов, пигментных таблиц, созданных по принципу

полихроматичности. К ним относятся, например, полихроматические таблицы Штильлинга, Ишихара, Шаафа, Флетчера–Гамблина, Рабкина и др. [5–7]. Таблицы построены по сходному принципу; каждая включает фигуры, цифры или буквы, составленные из элементов (кружков) одного тона, но разной яркости и насыщенности, располагающихся на фоне из сходного сочетания кругов другого цвета. Фигуры, составленные из кружковой мозаики одного тона, но разной яркости, различимы трихроматами, но неразличимы протанопами или дейтеранопами [5–8].

Основанные на пигментах тесты для оценки цветового зрения разрабатываются с таким расчетом, что их будут проводить с использованием стандартного источника света. Допустимо использовать подходящие флюоресцентные лампы или фильтрованный свет вольфрамовых ламп. Необходимо, чтобы их минимальная цветовая температура составляла 6500 К, а показатель цветопередачи равнялся 90. Рекомендуется использовать свет в диапазоне 250–600 лк. Некоторая степень размытия, связанная с аномалиями рефракции, не влияет на результаты, тем не менее для комфорта пациенту рекомендуется пользоваться

© В.В. Семенец, В.В. Токарев, О.А. Тарануха, 2015

соответствующей коррекцией аномалии рефракции [9].

В Украине офтальмологами наиболее часто применяется метод, предложенный Е.Б. Рабкиным и основанный на использовании основных свойств цвета [5, 6]:

- цветового тона, который является основным признаком цвета и зависит от длины световой волны;
- насыщенности, определяемой долей основного тона среди примесей другого цвета;
- яркости, или светлоты, которая проявляется степенью близости к белому цвету (степень разведения белым цветом).

Диагностические таблицы построены по принципу уравнения кружочков разного цвета по яркости и насыщенности [8, 9]. С их помощью обозначены геометрические фигуры и цифры («ловушки»), которые видят и читают цветоаномалы. В то же время они не замечают цифру или фигурку, выведенную кружочками одного цвета. Следовательно, это и есть тот цвет, который не воспринимает обследуемый.

Полихроматические таблицы чувствительны и специфичны, используются для выявления врожденных дефектов цветового зрения и дифференцировки их от нормальной трихромазии. Таблицы позволяют отличить дихроматов от аномальных трихроматов. Кроме того, с их помощью можно уточнить форму установленного нарушения цветового зрения (протанопия, дейтеранопия, протаномалия, дейтераномалия), степень его выраженности (А, В, С) и выявить приобретенные нарушения восприятия желтого и синего цветов (тританопические дефекты) [8].

При выявлении нарушений цветоощущения составляют карточку обследуемого, образец которой имеется в приложениях к таблицам Рабкина. Нормальный трихромат прочитает все 25 таблиц, аномальный трихромат типа С – более 12, дихромат – 7–9 таблиц [8].

Аномальные трихроматы хуже различают некоторые цвета, чем трихроматы с нормальным зрением, и в тестах на сопоставление цветов они используют красный и зеленый цвета в других пропорциях [5, 6, 8].

Дихроматы описывают все цвета при помощи лишь двух чистых цветов. Как у протанопов, так и у дейтеранопов нарушена работа красно-зеленого канала. Протанопы путают

красный цвет с черным, темно-серым, коричневым и в некоторых случаях, подобно дейтеранопам, с зеленым. Определенная часть спектра кажется им ахроматической. Для протанопов эта область между 480 и 495 нм, для дейтеранопов – между 495 и 500 нм. Редко встречающиеся тританопы путают желтый цвет и синий. Сине-фиолетовый конец спектра кажется им ахроматическим – как переход от серого к черному. Область спектра между 565 и 575 нм тританопы также воспринимают как ахроматическую [7, 8].

Таблицы III, IV, XI, XIII, XVI, XVII–XXII, XXVII неправильно или совсем не различаются дихроматами. Форма аномальной трихромазии, протаномалия и дейтераномалия дифференцируются по таблицам VII, IX, XI–XVIII, XXI. Например, в таблице IX дейтераномалы различают цифру 9 (состоит из оттенков зеленого), протаномалы – цифру 6 или 8, в таблице XII дейтераномалы в отличие от протаномалов различают цифру 12 (состоит из оттенков красного цвета разной яркости) [8]. Случаи, когда совокупность ответов исследуемого не соответствует приведенной в руководстве схеме и количество правильно прочитанных таблиц больше, чем предусмотрено для протанопов и дейтеранопов, могут быть отнесены к аномальной трихромазии [5–8].

Примеры ответов на предъявляемые тесты (рисунок) [8]:

Тест 1. Все нормальные трихроматы, аномальные трихроматы и дихроматы различают в таблице одинаково правильно цифры 9 и 6 (96).

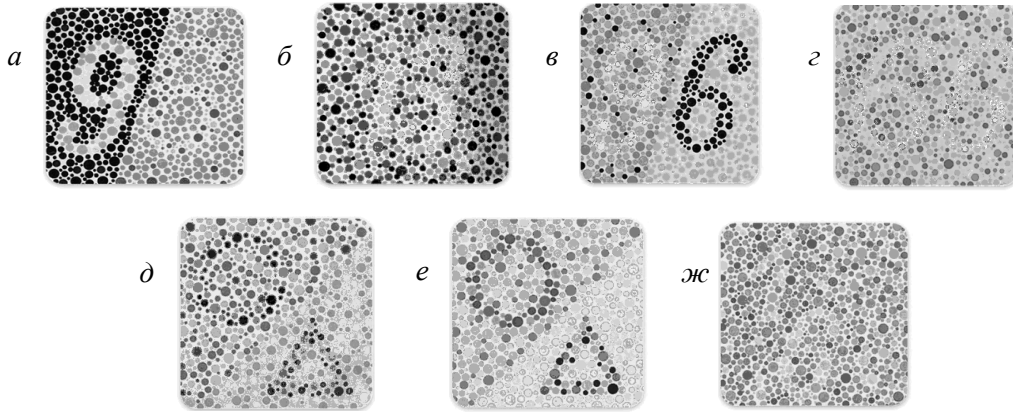
Тест 2. Нормальные трихроматы различают в таблице цифры 1 и 3 (13). Протанопы и дейтеранопы читают эту цифру как 6.

Тест 3. Нормальные трихроматы и протанопы различают в таблице две цифры – 9 и 6. Дейтеранопы различают только цифру 6.

Тест 4. Нормальные трихроматы различают в таблице цифры 1, 3 и 6 (136). Протанопы и дейтеранопы читают вместо них две цифры 66, 68 или 69.

Тест 5. Нормальные трихроматы различают в таблице круг и треугольник. Протанопы различают в таблице треугольник, а дейтеранопы – круг или круг и треугольник.

Тест 6. Нормальные трихроматы читают в таблице круг и треугольник. Протанопы



Таблицы полихроматические Е.Б. Рабкина для исследования цветоощущения:
а – тест 1; *б* – тест 2; *в* – тест 3; *г* – тест 4; *д* – тест 5; *е* – тест 6; *ж* – тест 7

различают только круг, а дейтеранопы – треугольник.

Тест 7. Нормальные трихроматы различают в верхней части таблицы цифры 3 и 0 (30), а в нижней – ничего не различают. Протанопы читают в верхней части таблицы цифры 1 и 0 (10), а в нижней – скрытую цифру 6. Дейтеранопы различают в верхней части таблицы цифру 1, а в нижней – скрытую цифру 6.

В последующем при продолжении исследования возможно определение степени ее выраженности.

Однако точно дифференцировать формы и степень нарушения цветоощущения с помощью пигментных таблиц затруднительно. В данном случае более вероятно и надежно разделение людей с нарушением цветового зрения, по таблицам Рабкина, на «цветосильных» и «цветослабых» [5–7].

Оценка результатов теста по таблицам Ишихары. Псевдоизохроматические таблицы Ишихары ранее в основном использовались для скрининга врожденных дефектов восприятия красного и зеленого цветов.

Дизайн изохроматических таблиц Ишихары основан на таблицах Штиллинга. Фигура и фон составлены из дискретных дисков, которые варьируют по величине и яркости. Полное издание теста Ишихары состоит из 38 таблиц. Доступны сокращенная версия теста – 24 теста и краткий вариант – 14 таблиц [6]. В настоящее время они чаще применяются для диагностики нарушения цветового зрения при повреждении зрительного нерва. Тринадцать правильных ответов (соответственно из краткого варианта – 14 таб-

лиц) свидетельствуют о нормальном цветовом зрении; 9 – о нарушенном цветовом зрении; при чтении только 12-й таблицы диагностируется полное отсутствие цветового зрения; неправильное чтение первых семи таблиц (кроме 12-й) и неспособность читать остальные указывают на наличие дефицита в восприятии красно-зеленой части спектра; если пациент читает цифру «26» как «6» и «42» как «2», то говорят о протан-дефекте; при чтении «26» как «2» и «42» как «4» – о дейтан-дефекте [9].

Известны также псевдоизохроматические таблицы Гарди–Рэнда–Ритлера, а также тест Университета Сити. Но в отечественной медицине в настоящее время они не используются [9].

Для более точного определения цветового зрения применяются спектральные приборы, из которых классическим является аномалоскоп Нагеля. В настоящее время доступны аномалоскопы Найтца и Гейдельберга. Из зарубежных образцов наиболее совершенным считается аномалоскоп Гейдельберга фирмы «Oculus» [5, 6, 9].

Аномалоскопы – приборы, действие которых основано на принципе достижения субъективно воспринимаемого равенства цветов путем дозированного составления цветовых смесей, уравнивания цветов по Рэлею [6, 7, 9]. В этих условиях пациент наблюдает излучение в виде световых потоков, а предметом измерения служат их физические характеристики при достижении визуального равенства. При этом заранее рассчитывают, какие цвета будут неразличимы для человека с тем или иным сочетанием

типов колбочек. Определенное сочетание оттенка и яркости стимула при составлении равенства позволяет выявить тот или иной вариант нарушения цветоощущения. Пара сравниваемых цветов различается по уровню возбуждения одного из типов колбочек, например красного. При их отсутствии пациент (протаноп) не способен видеть подобные различия. Ось колбочек, чувствительных к зеленому, лежит вне цветового треугольника, поскольку данный тип на всем протяжении спектра «перекрывается» либо длинноволновыми, либо коротковолновыми (синими) колбочками. По способности уравнивания полуполя монохроматического желтого цвета с полуполем, составленным из смеси чисто красного и зеленого в разных пропорциях, судят о наличии или отсутствии нормальной трихромазии. Последней свойственны строго определенные пропорции смесей (уравнение Рэлея).

Аномалоскоп предназначен для выявления аномальной трихромазии, исследования врожденных нарушений восприятия красно-зеленых цветов. Прибор позволяет диагностировать крайние степени дихромазии (протанопию и дейтеранопию), когда обследуемый приравнивает к желтому чисто красный или чисто зеленый цвета, меняя лишь яркость желтого полуполя, а также умеренные нарушения, заключающиеся в необычно широкой зоне, в пределах которой смешения красного с зеленым дают желтый цвет (протано- и дейтераномалия). Также возможно измерение в условных единицах порогов цветоразличения как в норме, так и при патологии, когда пороги цветоразличения измеряются отдельно вдоль каждой из осей [5–7].

Дихотомные тесты Фарнsworthа для выявления цветослепоты. Наибольшее распространение в диагностике приобретенных нарушений цветового зрения получили 15-, 85- и 100-оттеночные тесты Фарнsworthа по стандартному «атласу цветов» Манселла [9]. 100-оттеночные тесты, основанные на различении цветовых оттенков при последовательном их насыщении, состоят из 15 или 100 (85) цветных фишек (дисков) с поверхностью, на которой последовательно увеличивается уровень оттенка или длина волны цвета. Различие в оттенках между близко стоящими друг к другу смежными

цветами составляет 1–4 нм. Пациент за 2 мин должен расставить фишки в порядке усиления оттенка и увеличения длины волны от розового через оранжевый к желтому; от желтого к зелено-голубому; от зелено-голубого к сине-пурпурному; от синего через красно-пурпурный к розовому. При этом формируется замкнутый цветовой круг. В последние годы тест был значительно упрощен Дж.Д. Моллоном [5–7, 9]. В предложенном им наборе имеются красные, зеленые и синие фишки, различающиеся не только по цвету, но и по его насыщенности. Перемешанные в беспорядке фишки обследуемый должен разобрать по цветам и ранжировать по насыщенности. В качестве эталона ему предлагают установленный в требуемом порядке набор из серых фишек.

100-оттеночный тест Фарнsworthа–Манселла получил наибольшее распространение в диагностике как врожденных, так и приобретенных нарушений цветового зрения – для выявления начальных изменений, в том числе при патологии сетчатки и зрительного нерва. Тестирование занимает много времени, метод трудоемкий для врача и утомительный для пациента. Панель Д-15 оттеночного теста Фарнsworthа в уменьшенном варианте с менее насыщенными цветами применяется при профессиональном отборе.

15-панельный тест Фарнsworthа (качественный) состоит из 15 цветных паттернов, располагающихся в определенной последовательности. Он менее чувствительный по сравнению со 100-оттеночным, но более быстрый и удобный для скрининговых исследований. В 15-оттеночном тесте Фарнsworthа позиции перепутанных местами фишек быстро становятся заметными, так как соединяющие их прямые линии не очерчивают, а пересекают тестовый круг. При обработке результатов каждая фишка характеризуется суммой разностей ее номера с номерами двух соседних. Если последовательность установлена правильно, сумма разностей номеров составляет 2 (нулевая отметка). При ошибочной установке сумма всегда будет превышать 2; чем выше искомый показатель, тем тяжелее дефект цветоразличения в направлении соответствующих изохром (в зависимости от этого определяется тип нарушения). Суммарная разница с учетом всех

меридианов свидетельствует о степени нарушения цветоразличения. Например, при выраженном дефекте восприятия синего цвета на схеме отчетливо видна полярность нарушений в двух диаметрально противоположных направлениях от центра [5–7, 9].

Цветовая палитра поверхности фишек (паттернов) более насыщена, чем в 100-оттеночном тесте. Ошибки можно быстро наносить на простую круговую диаграмму, позволяющую выявлять характер нарушения цветового зрения. Данный метод широко используют в практике.

Прочие версии теста с менее насыщенными цветами используют для выявления труднораспознаваемых нарушений цветового зрения. Возможно различие врожденных и приобретенных дефектов: при первых происходит точный выбор протан- или дейтан-цветовых паттернов, при последних расстановка нерегулярна либо ошибочна. При тритан-дефекте ошибки выявляют сразу [5–7, 9].

Альтернативные методы исследования цветоощущения. Пороговые таблицы Юстовой с соавт. В целях диагностики расстройств цветоощущения в клинической практике также используют пороговые таблицы, разработанные Е.Н. Юстовой с соавт. для определения порогов цветоразличения (цветосилы) зрительного анализатора. С помощью этих таблиц определяют способность уловить минимальные различия в тонах двух цветов, занимающих более или менее близкие позиции в цветовом треугольнике [3].

В их основу положен тот же пороговый принцип оценки цветослабости и дихромазии, что и в аномалоскопе Раутиана. Разница заключается лишь в том, что пороговые различия между сравниваемыми цветами в аномалоскопе улавливаются плавно, а в таблицах – дискретно. Физиологическая система цветовых координат («красный–зеленый–синий») – основа методики априорного подбора цветов, не различаемых дихроматами. В набор включено 12 таблиц: по 4 для исследования функции красного и зеленого типов колбочек, 3 – для синего и 1 – контрольная, служащая для исключения симуляции. Таким образом, предусмотрена трехступенчатая оценка цветослабости каждого типа колбочек, а для красного и зеленого – тест на цветослепоту [3].

Хроматическая периметрия используется нейроофтальмологами для выявления нарушений цветового зрения в ранней диагностике заболеваний зрительного нерва и центральных зрительных путей [4, 10–12]. При патологическом процессе первые изменения наблюдают при использовании красных или зеленых объектов. Демонстрация синих стимулов на желтом фоне при проведении статической хроматической периметрии используется в ранней диагностике глаукоматозной оптической нейропатии (периметр Хамфри и др.).

Электроретинография (ЭРГ) отражает функциональное состояние палочковой системы на всех ее уровнях, от фоторецепторов до ганглиозных клеток. Методика основана на принципе выделения преобладающей функции красных, зеленых либо синих палочек, ЭРГ разделяют на общую (хроматическую) и локальную (макулярную). Паттерн-ЭРГ на красно-зеленый реверсивный шахматный паттерн характеризует функцию макулярной области и ганглиозных клеток [1, 11, 13].

Дополнительные сведения. Для оценки приобретенных нарушений цветового зрения в ранней диагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва используют топографическое картирование цветоощущения (цветовая статическая кампиметрия), основанное на методе многомерного шкалирования и оценке субъективных различий по времени сенсомоторной реакции при сравнении уравненных по яркости цветов стимула и фона [13, 14]. При этом время сенсомоторной реакции обратно пропорционально степени субъективного цветового различения. Исследование функции контрастирования и цветоощущения в каждой исследуемой точке центрального поля зрения осуществляется при использовании ахроматических и цветных стимулов разного цвета, насыщенности и яркости, которые могут быть уравнены по яркости с фоном, а также светлее и темнее его (ахроматического или оппонентного к цвету стимула). Метод цветовой статической кампиметрии позволяет исследовать функциональное состояние on-off-каналов колбочковой системы сетчатки, топографию контрастной и цветовой чувствительности зрительной системы [14]. В зависимости от задач исследования и сохранности зрительных

функций используются разные схемы исследования цветоощущения, включающие использование различных по длине волны, насыщенности и яркости стимулов, предъявляемых на ахроматическом или оппонентном фоне [4, 11, 13–16].

Факторы, влияющие на результат. На скорость выполнения теста и его результаты могут влиять состояние пациента, его внимание, тренированность, степень утомления, уровень грамотности, интеллекта, освещенность панельных тестов, таблиц и помещения, в котором проводится исследование, возраст больного, наличие помутнения оптических сред глаза, полиграфическое качество пигментных полихроматических таблиц [10, 17,

18]. Так, например, при компьютерной диагностике цветоощущения необходимо учитывать цветопередачу дисплея монитора компьютера, излучающего ультрафиолетовый и синий свет, который усиливается при использовании освещения помещения люминесцентными лампами [1, 9, 18].

Чувствительным, надежным и достоверным методом исследования и оценки цветового контрастного восприятия является применение компьютеризированных систем [10, 17, 18].

Создание новых медицинских технологий, оптической и компьютерной техники определяет прогресс офтальмологической науки.

Список литературы

1. Григорьева Л. П. Электрофизиологические исследования цветового зрения человека / Л. П. Григорьева, А. Е. Фурсова // Сенсорные системы. Зрение. – Л. : Наука, 1982. – С. 156–169.
2. Шамшинова А. М. Новый метод оценки светорассеяния / А. М. Шамшинова, А. Е. Белозеров, Э. Н. Эскина // Тезисы 8th International Congress of the European Medical Laser Association и 1-го Российского конгресса медицинской лазерной ассоциации, 23–26 мая 2001 года. – М., 2001. – С. 26.
3. Пороговые таблицы для исследования цветового зрения (методическое руководство) / Юстова Е. Н., Алексеева К. А., Волков В. В., Сергеев В. П. – М. : Изд-во «Вида», 1994. – С. 11–26.
4. Зак П. П. Теоретические основы спектральной коррекции зрения. Клиническая физиология зрения / П. П. Зак. – М. : Изд-во МБН, 2002. – 664 с.
5. Хаппе В. Офтальмология / Вильгельм Хаппе ; [пер. с нем. ; под общ. ред. канд. мед. наук А. Н. Амирова]. – [2-е изд.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 352 с.
6. Офтальмология в вопросах и ответах : [учеб. пособие / под ред. Х. П. Тахчиди]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 336 с.
7. Вэндэр Дж. Ф. Секреты офтальмологии / Джеймс Ф. Вэндэр, Дженис А. Голт ; [пер. с англ. ; под общ. ред. Ю. С. Астахова]. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 464 с.
8. Рабкин Е. Б. Полихроматические таблицы для исследования цветоощущения / Е. Б. Рабкин. – [10-е изд., перераб.]. – Мн. : Ю. М. Сапожков, 1998. – 144 с.
9. Форманкиевич М. Оценка цветового зрения / М. Форманкиевич // Современная оптометрия – Украина. – 2011. – № 2 (2). – С. 37–46.
10. Патент на изобретение RU № 2192158 С2. Способ диагностики приобретенных нарушений цветоощущения / Шамшинова А. М., Петров А. С., Эскина Э. Н. и др. – № 2000126135/14 ; заявл. 18.10.00 ; опубл. 10.11.02.
11. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway / [ed. by G. A. Fishman, D. G. Birch, G. E. Holder, M. G. Brigell]. – [2nd ed.]. – San-Fransisco : the Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2001. – 330 p.
12. Golubtsov K. V. Flicker fusion frequency in ophthalmic express-diagnosis / K. V. Golubtsov, O. Y. Orlov // Twentieth European conference on visual perception, Helsinki – Espoo, Finland. – Helsinki–Espoo, 1997. – P. 59.
13. Шамшинова А. М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А. М. Шамшинова, В. В. Волков. – М. : Медицина, 1999. – 416 с.
14. Цветовая кампиметрия в диагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва / А. М. Шамшинова, Л. И. Нестерюк, С. Н. Ендриховский [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1995. – Т. 111, № 2. – С. 24–28.

15. Диагностические возможности метода мультифокальной КЧСМ / М. В. Зуева, И. В. Цапенко, К. В. Голубцов [и др.] // Клиническая физиология зрения : сборник работ. – М. : Науч.-мед. фирма МБН, 2002. – С. 268–273.

16. Картография (картирование) зрительных вызванных потенциалов в клинике глазных болезней : информационное письмо / [Шамшинова А. М., Антошин Д. М., Смирнова А. Ж. и др.]. – М., 1995. – 10 с.

17. Компьютерный метод исследования нарушений цветоощущения / А. М. Шамшинова, А. С. Петров, А. П. Дворянчикова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2000. – Т. 116, № 5. – С. 49–51.

18. Computer system for retina non-invasive diagnostics of human visual analyzer / V. V. Semenets, Yu. V. Natalukha, O. A. Taranukha, V. V. Tokarev // Materials of the X international scientific and practical conference «Fundamental and applied science – 2014», October 30 – November 7, 2014. – V. 14. Medicine. Biological sciences. Sheffield science and education LTD, 2014. – P. 105–108.

В.В. Семенець, В.В. Токарєв, О.О. Тарануха

ДІАГНОСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КОЛЬОРОВОГО ЗОРУ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У роботі розглянуто дослідження функції і дефектів кольорового зору людини (як уроджених, так і набутих) за допомогою багатоколірних тестів, пігментних таблиць, створених за принципом поліхроматичності, а також спектральних пристроїв. Чутливим, надійним та достовірним методом кольорового сприйняття є застосування комп'ютеризованих систем.

Ключові слова: кольоровідчуття, трихромазія, поліхроматичні таблиці, аномалоскоп.

V.V. Semenets, V.V. Tokarev, O.A. Taranukha

FUNCTIONALITY DIAGNOSIS OF HUMAN COLOUR VISION (REVIEW OF LITERATURE)

The article deals with research of function and defects of human colour vision (both congenital and acquired) by means of multicoloured tests, pigment tables created by the polychromatic principle, and also spectral instruments. A sensitive, reliable and valid method of research and evaluation of colour perception is application of computerized systems.

Key words: colour perception, trichromatism, polychromatic tables, anomaloscope.

Поступила 03.03.15

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616:314-085.477-06-008.712

*І.В. Янішен, О.С. Масловський**Харківський національний медичний університет***ГАЛІТОЗ ЯК ПРОБЛЕМА КЛІНІЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЇ:
ЧАСТОТА І ТЯЖКІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ
НА ЕТАПАХ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

Вивчали частоту та тяжкість галітозу у пацієнтів на етапах ортопедичного лікування. Кількість легких сірчистих сполук вимірювали за допомогою приладу «Галітометр». При дослідженні рівня самооцінки наявності галітозу був виявлений тісний взаємозв'язок медичного і соціального аспектів цієї проблеми. Це потребувало розробки схеми лікування та профілактики галітозу, що забезпечить підвищення якості стоматологічної допомоги. Також було з'ясовано, що показники тяжкості та частоти галітозу залежать від віку пацієнтів і превалюють у осіб з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, наявністю зубних протезів та у людей з незадовільною гігієною порожнини рота.

Ключові слова: галітоз, гігієна, гінгівіт, пародонт.

Наявність неприємного запаху з порожнини рота давно визнана серйозною медичною, зокрема стоматологічною, проблемою [1]. З давніх часів відомий симптом неприємного запаху з рота, який розглядався, з одного боку, як прояв будь-якої патології в організмі людини, з іншого – як низький рівень догляду за порожниною рота. Ще у II ст. до н. е. філософ Апулей констатував, що немає нічого більш суперечливого у вигляді людини вільної і благородної, ніж неохайний рот [2].

Естетична сторона життя людини і її взаємовідношення з оточуючими завжди розглядалися як найважливіші елементи статусу людини в суспільстві, і однією зі складових таких взаємин була свіжість подиху [3]. При характеристиці хронічного неприємного запаху з порожнини рота в даний час все частіше лікарі та дослідники використовують термін «галітоз» (*halitosis*), синоніми: озостомія, стоматодисодія, *foetor oris* або *foetor ex ore* [4].

На тісний взаємозв'язок медичного і соціального аспектів цієї проблеми вказує те, що при обстеженні груп населення 50 %

респондентів назвали наявність поганого запаху з рота фактором, який суттєво шкодить успішній кар'єрі його власника (особливо якщо професійна діяльність пов'язана зі спілкуванням), а 20 % визначили галітоз одним з найбільш відразливих фізіологічних «проявів» людини [5].

Є думка, що галітоз відноситься до категорії «соціальної інвалідності», оскільки для певної групи населення він нерідко є причиною обмеження спілкування людей, що страждають на дану недугу [6].

Частота проявів галітозу у населення Європи становить 50–65 % [7]. За даними Американської асоціації стоматологів, у США на це захворювання страждають 30 % населення, а на боротьбу з галітозом витрачається майже 10 млрд. доларів на рік [8]. При обстеженні 1551 жителя Кувейту J.M. Al-Ansari et al. [9] виявили, що 23,3 % з числа опитаних страждали на галітоз. Бельгійські вчені B. Debaty і E. Rompen [10] при вивченні проблеми галітозу встановили, що неприємний запах з рота хвилює 60 % населення і 90 % з них вказували

© І.В. Янішен, О.С. Масловський, 2015

на те, що основна його причина – запалення тканин пародонта.

Багато авторів підтвердили взаємозв'язок поширеності галітозу серед пацієнтів із захворюваннями пародонта і провели паралель з віком, соціальним класом, статтю і показниками гігієни порожнини рота [11].

На сьогоднішній день розроблена класифікація галітозу, яка включає в себе такі поняття: псевдогалітоз, галітофобія, істинний галітоз. Останній може бути фізіологічним і патологічним, оральним і екстраоральним [12].

Однак, незважаючи на зростаючу значущість проблеми, рівень знань про галітоз, його поширеність та терапію недостатньо високий не тільки серед пацієнтів, а і серед стоматологів, тому що не всі питання його ефективної профілактики, діагностики та лікування до кінця вирішені [13].

У зв'язку з цим зростає необхідність застосування об'єктивного методу дослідження галітозу, який дозволить отримати точне кількісне вираження виділень з повітрям, що видихається, летких сірчистих сполук і низькомолекулярних амінів у нестимульованій ротовій рідині [14].

Крім того, не визначені головні компоненти терапії галітозу в поєднанні з лікуванням соматичних і стоматологічних захворювань [15].

Мета дослідження – вивчити частоту і тяжкість галітозу у пацієнтів, які звернулися в університетський стоматологічний центр ХНМУ, на етапах ортопедичного лікування.

Матеріал і методи. На клінічній базі кафедри ортопедичної стоматології ХНМУ проводили дослідження 470 пацієнтів від 18 до 74 років, які були розподілені за віком на чотири групи.

Для виявлення рівня самооцінки наявності галітозу пацієнтам пропонувалося заповнити анкету, відповівши на такі питання:

1. П.І.Б.
2. Вік.
3. Стать: ч / ж.
4. Місце роботи.
5. Чи є у Вас хронічні захворювання?
6. Чи перебуваєте Ви на диспансерному обліку?
7. Скільки разів на день Ви чистите зуби?
8. Якій зубній пасті Ви віддаєте перевагу?
9. Чи чистите Ви язик?

10. Чи користуєтеся Ви ополіскувачами, зубочистками, зубними нитками?

11. Чи вважаєте Ви, що у Вас пахне з рота?

12. З чим Ви пов'язуєте запах з рота?

13. Хотіли б Ви знайти причину запаху з рота?

14. Чи є у Вас шкідливі звички?

15. Чи є у Вас у роті зубні протези?

16. Чи лікувалися Ви раніше у стоматолога-ортопеда?

Органолептична оцінка запаху з рота.

Органолептичне визначення запаху проводили за методом R. Seemann. Наявність запаху оцінювали під час збору анамнезу та огляду пацієнта і відмічали в карті обстеження. Визначаються чотири ступені тяжкості галітозу.

Ступінь 0 – пацієнт вимовляє звук «А» на відстані 10 см від лікаря, неприємний запах з рота не відчувається.

Ступінь 1 – пацієнт вимовляє звук «А» на відстані 10 см, відчувається неприємний запах.

Ступінь 2 – під час бесіди на відстані 30 см відчувається неприємний запах.

Ступінь 3 – під час бесіди на відстані 1 м відчувається явний запах.

Інструментальне вимірювання запаху з порожнини рота. Кількість летких сірчистих сполук у видихуваному повітрі вимірювали за допомогою приладу «Галітометр». В основі роботи приладу лежить принцип газової хроматографії з використанням напівпровідникового сенсора оксиду цинку або олова. Інтервал між вимірюваннями не менше 90 с. У процесі взяття проби застосовано носове дихання. Після включення приладу на дисплеї відображалось значення $0 \pm 0,1$. Засвічувався перший індикатор. Дисплей відраховував 3 хв – час пробного накопичення, протягом якого рот пацієнта повинен бути закритий. Після цього в рот пацієнта вставляли соломинку. Цикл вважали закінченим, коли індикатор взяття проби вимикався. Оцінку рівня показників галітозу проводили 3 рази.

Індикатор усереднення засвічувався після завершення взяття трьох проб. На дисплеї відображалось значення і середній показник з пікових значень проб. Критерій проби в нормі становив 80–120 ppb. Всього проведено 1410 вимірювань.

Результати досліджень. При дослідженні рівня самооцінки наявності галітозу виявлені

показники у пацієнтів 36–55 років перевершують показники всіх досліджуваних груп. Для профілактики та лікування галітозу необхідно виконувати такі заходи:

1. При виявленні стійкого запаху з рота необхідно звертатися до лікаря-стоматолога.

2. Своєчасно проходити санування порожнини рота.

3. Усувати запалення одонтогенної інфекції, видаляти зруйновані зуби, які не підлягають відновленню, а також зуби мудрості при порушенні прорізування (часткова ретенція).

4. Проходити курс професійної гігієни порожнини рота з видаленням над'ясенних та під'ясенних зубних відкладень.

5. За допомогою стоматолога освоїти навички індивідуальної гігієни порожнини рота, чищення зубів і язика.

За варіаціями норми показників галітометра в межах 80–120 ppb і різницею між ними в межах 40 ppb ми запропонували ступені тяжкості галітозу з різницею в 40 ppb (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл обстежених пацієнтів різних вікових груп за ступенем тяжкості галітозу

Вік пацієнтів, років	Ступінь тяжкості			
	норма – 0 (80–120 ppb)	легкий – 1 (121–160 ppb)	середній – 2 (161–200 ppb)	тяжкий – 3 (>200 ppb)
18–22	23	38	27	1
23–35	18	57	68	3
36–55	12	61	80	21
56–74	2	36	17	6

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів різних вікових груп за показниками частоти проявів галітозу

Вік пацієнтів, років	Частота проявів	
	абс.	%
18–22	89	19,0
23–35	146	31,0
36–55	174	37,0
56–74	61	13,0
Всього	470	100

Розподіл вмісту летких сірчистих сполук за ступенем тяжкості галітозу такий: норма – 0 (80–120 ppb), легкий – 1 (121–160 ppb), середній – 2 (161–200 ppb), тяжкий – 3 (>200 ppb).

Список літератури

1. Lenton P. Counseling and treating bad breath patients: A step-by-step approach / P. Lenton, G. Majerus, B. Bakdash // J. Contemp. Dent. Pract. – 2011. – V. 2, № 2. – P. 46–61.

Частота галітозу (табл. 2) залежить від віку (18–22 роки – 19,0%; 23–35 років – 31,0%; 36–55 років – 37,0%; 56–74 року – 13,0%), запалення тканин пародонта, наявності зубних протезів та від гігієни порожнини рота.

Висновки

1. Показники тяжкості галітозу преважують у осіб з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом, наявністю зубних протезів у незадовільному стані.

2. Частота галітозу залежить від віку пацієнтів, запалення тканин пародонта, наявності зубних протезів та незадовільної гігієни порожнини рота.

3. Розробка схеми лікування та профілактики галітозу забезпечить підвищення якості стоматологічної допомоги.

Перспективи подальших досліджень.

Дослідження частоти та тяжкості галітозу у пацієнтів, які звернулися до університетського стоматологічного центру ХНМУ для лікування в ортопедичному відділенні, стануть обґрунтуванням призначення антига-

літозних засобів і впливу на наявну соматичну патологію. У подальшому доцільно розробити схему комплексного лікування галітозу, що забезпечить підвищення ефективності ортопедичного лікування.

2. Проблемы галитоза / Г. Н. Пахомов, А. А. Соловьев, В. В. Кравченко [и др.] // Рос. стоматол. журн. – 2007. – № 5. – С. 46–48.
3. Брагин Е. А. Динамика *Helicobacter pylori*-статуса полости рта среди врачей-стоматологов и членов их семей / Е. А. Брагин // Институт стоматологии. – 2002. – № 2. – С. 35–37.
4. Средства для лечения и профилактики галитоза // *Cathedra*. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 68–71.
5. Беляков А. Власть аромата / А. Беляков // Новый жемчуг. – 2011. – № 2. – 12 с.
6. Галитоз и способы его коррекции / А. В. Цимбалестов, Г. Б. Шторина, В. И. Ахутин, И. Е. Бачуринская // Пародонтология. – 2008. – № 2 (47). – С. 68–69.
7. Акулович А. В. Употребление жевательной резинки с целью лечения и профилактики галитоза, ксеростомии и других патологических состояний полости рта / А. В. Акулович // Клини. стоматология. – 2014. – № 3. – С. 64–66.
8. Аврамова О. Г. Галитоз: новая проблема в стоматологии / О. Г. Аврамова // Стоматология для всех. – 2014. – № 1. – С. 18–20.
9. Factors associated with self-reported halitosis in Kuwaiti patients / J. M. Al-Ansari, H. Boodai, N. Al-Sumait [et al.] // *J. Dent.* – 2006. – V. 34, № 7. – P. 444–449.
10. *Debaty B.* Origin and treatment of bad breath / B. Debaty, E. Rompen // *Rev. Med. Liege.* – 2012. – V. 57, № 5. – P. 324–329.
11. *Arowojulo M. O.* Halitosis (Fetor oris) in patients seen at the periodontology clinic of the University College Hospital, Ibadan – A subjective evaluation / M. O. Arowojulo, E. B. Dosumu // *Niger Postgrad. Med. J.* – 2014. – V. 11, № 3. – P. 221–224.
12. *Попруженко Т. В.* Галитоз / Т. В. Попруженко, Н. В. Шаковец. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 48 с.
13. *Муравьева С.* Галитоз – неприятный запах изо рта / С. Муравьева, Т. Купец // *Орбит Экспресс* : спец. изд-е стомат. программы Ригли. – 2003. – № 13. – С. 5–9.
14. Оценка запаха при дыхании путем определения летучих соединений серы и ее корреляция с органолептическим методом / С. М. Hunter, Н. Р. Niles, Р. А. Lenton [et al.] // Институт стоматологии. – 2006. – № 1. – С. 124–126.
15. *Максимовский Ю. М.* Изучение действия в полости рта жевательных резинок и конфет двойным слепым методом / М. Ю. Максимовский, В. Л. Румянцев, В. И. Митрофанов // Рос. стоматол. журн. – 2013. – № 5. – С. 32–37.

И.В. Янишен, А.С. Масловский

ГАЛИТОЗ КАК ПРОБЛЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ: ЧАСТОТА И ТЯЖЕСТЬ У ПАЦИЕНТОВ НА ЭТАПАХ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Изучали частоту и тяжесть галитоза у пациентов на этапах ортопедического лечения. Количество летучих сернистых соединений измеряли с помощью прибора «Галитометр». При исследовании уровня самооценки наличия галитоза была обнаружена тесная взаимосвязь медицинского и социального аспектов этой проблемы. Это требовало разработки схемы лечения и профилактики галитоза, что обеспечит повышение качества стоматологической помощи. Также было выяснено, что показатели тяжести и частота галитоза зависят от возраста пациентов и преобладают у лиц с хроническим генерализованным катаральным гингивитом, наличием зубных протезов и у людей с неудовлетворительной гигиеной полости рта.

Ключевые слова: галитоз, гигиена, гингивит, пародонт.

I.V. Yanishen, A.S. Maslovskiy

HALITOSIS AS THE PROBLEM OF CLINICAL DENTISTRY: THE INCIDENCE AND SEVERITY AT PATIENTS ON STAGE OF ORTHOPEDIC TREATMENT

The incidence and severity of halitosis have been studied at patients on the stages of orthopedic treatment. The amount of volatile sulfur compounds were measured using an instrument «Galitometr». In the study of self-esteem of having halitosis was found a close relationship of health and social aspects of the problem. This required the development of treatment regimens and prevention of halitosis that will improve the quality of dental care. It was also found, that the severity scores and the frequency of halitosis depend on the age of patients and prevalent in patients with chronic generalized catarrhal gingivitis, the presence of dentures and people with poor oral hygiene.

Key words: halitosis, hygiene, gingivitis, parodontium.

Поступила 17.03.15

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 614.2:577.4-02

*Н.М. Кізлова**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова***АНАЛІЗ ЧОТИРИРІЧНОГО ПРОФІЛЮ КРАТНОСТІ ЕПІЗОДІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЕРОЗІЯМИ ШЛУНКА І ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОМУ ДЕННОМУ СТАЦІОНАРІ ЗА РЕГРЕСІЄЮ ПУАССОНА**

Когортним дизайном обстежено 400 пацієнтів з виразкою чи ерозією шлунка та дванадцятипалої кишки протягом 4 років з моменту встановлення діагнозу, всього 1600 пацієнто-років. Основною результуючою ознакою була кратність наступних госпіталізацій у денний гастроентерологічний стаціонар м. Вінниці. Зменшення кратності послідовних звернень ми трактуємо як показник ефективності лікування вказаних захворювань за умов денного стаціонара. Дані проаналізовано за допомогою регресії Пуассона. Особлива увага приділена 90%-му центилю кратності госпіталізації як чутливому до якості лікування. Простежено скорочення кратності послідовних госпіталізацій по всіх групах пацієнтів. Також відмічено суттєві відмінності кратності наступних госпіталізацій залежно від факторів пацієнта і лікувального процесу.

Ключові слова: виразкова хвороба, ерозії шлунка і дванадцятипалої кишки, денний стаціонар.

Виразкова хвороба являє собою актуальну для суспільства медичну проблему з важливим економічним змістом [1, 2], тому що від 8 до 10 % зайнятого населення, за різними даними, страждають на це захворювання [3, 4]. У осіб молодого віку дуоденальні виразки зустрічаються у 4 рази частіше, ніж медіогастральні. Чоловіки хворіють у 2–5 разів частіше, ніж жінки, з вирівнюванням після 40 років [5, 6]. У зв'язку з реформою системи охорони здоров'я м. Вінниці створено гастроентерологічний денний стаціонар замість цілодобового. Виразки і ерозії шлунка та 12-палої кишки стають причиною госпіталізації у понад 60 % випадків [7, 8]. Мета даного дослідження – вивчення ефективності лікування вказаних захворювань з моменту виявлення (першої госпіталізації) впродовж перших чотирьох років.

© Н.М. Кізлова, 2015

Матеріал і методи. Дані організовані у вигляді панельного масиву, який включає всі випадки госпіталізації з приводу виразки шлунка (ВШ), 12-палої кишки (ВДПК), ерозії шлунка (ЕШ) та бульбарного відділу 12-палої кишки (ЕБ) в єдиний у м. Вінниці гастроентерологічний денний стаціонар. Вибрано випадки з першим у житті епізодом госпіталізації і встановлення діагнозу протягом 2009 року і простежено в перші чотири роки після встановлення діагнозу (2009–2013), зокрема досліджено наступні госпіталізації. Всього 400 пацієнтів і, відповідно, 1600 пацієнто-років спостереження. Як міри ефективності лікування взяті динаміка середніх кратностей та їхні 90%-ві центилі. Саме динаміка значень 90%-го центилі є чутливим індикатором успішності лікування, відповідно, розбіжності у динаміці значень 90%-го центилі є чут-

ливим індикатором факторів пацієнта та лікування. Для оцінки ефектів цих факторів ми використали регресію Пуассона.

90%-й центиль змінної Y визначається як інверсна функція виду:

$$Q(0,9) = \inf \{y: F(y|x) \geq 0,9\}$$

з кумулятивною функцією розподілу $YF(y)$:

$$F(y) = \text{Prob}(Y \leq y|x).$$

Регресійні коефіцієнти β за регресією Пуассона визначають за процедурою максимальної правдоподібності з об'єктною функцією, що задається щільністю розподілу Пуассона, а саме [9, 10]:

$$f(y|x_i) = \exp[-\mu(x_i)] \{\mu(x_i)\}^y / y!;$$

$$\mu(x_i) = \sum_0^k \beta_k x_k,$$

де $\mu(x_i)$ – значення лінійного предиктора i -го

пацієнта, $f(y|x_i) = \frac{\partial F(y|x_i)}{\partial (y|x_i)}$.

Результати та їх обговорення. Тривалість періодів між наступними госпіталізаціями є важливою категорією ефективності роботи стаціонара, тому що за ними визначають терміни ремісії. Раніше встановлено, що збільшення частоти епізодів лікування зменшує тривалість ремісії і, відповідно, час до наступної госпіталізації. Ми наводимо лише встановлені суттєві обставини (фактори), які модифікують динамічний профіль частоти випадків лікування.

Динаміку середніх та максимальних кратностей лікування в гастроентерологічному відділенні в цілому та зокрема у розрізі посади лікуючого лікаря подано на рис. 1. Для стабілізації показника як максимальні використані 90%-ві центилі його розподілу.

З графічного зображення видно, що середні кратності епізодів наступних госпіталізацій зменшуються, що доводить ефективність роботи гастроентерологічного стаціонара. Як середні терміни, так і їхня динаміка не мали розбіжностей у розрізі посади лікуючого лікаря.

Проте динаміка 90%-го центиля кратності епізодів наступних госпіталізацій у гастроентерологічному відділенні відрізнялась у розрізі посади лікуючого лікаря і виявилась достовірно більш сприятливою за лікуючого лікаря – працівника кафедри.

Для статистичного аналізу даного феномена ми використали регресію Пуассона, ефекти якої свідчать про достовірність залежності динаміки кратності госпіталізацій від посади лікаря ($\chi^2(11)=342$; $p<0,0001$), табл. 1. Контрасти ефектів динаміки здійснювались по відношенню до ефекту зменшення кратності лікування в четвертому році у лікуючого лікаря – працівника кафедри. У розрізі всіх посад спостерігається загальна

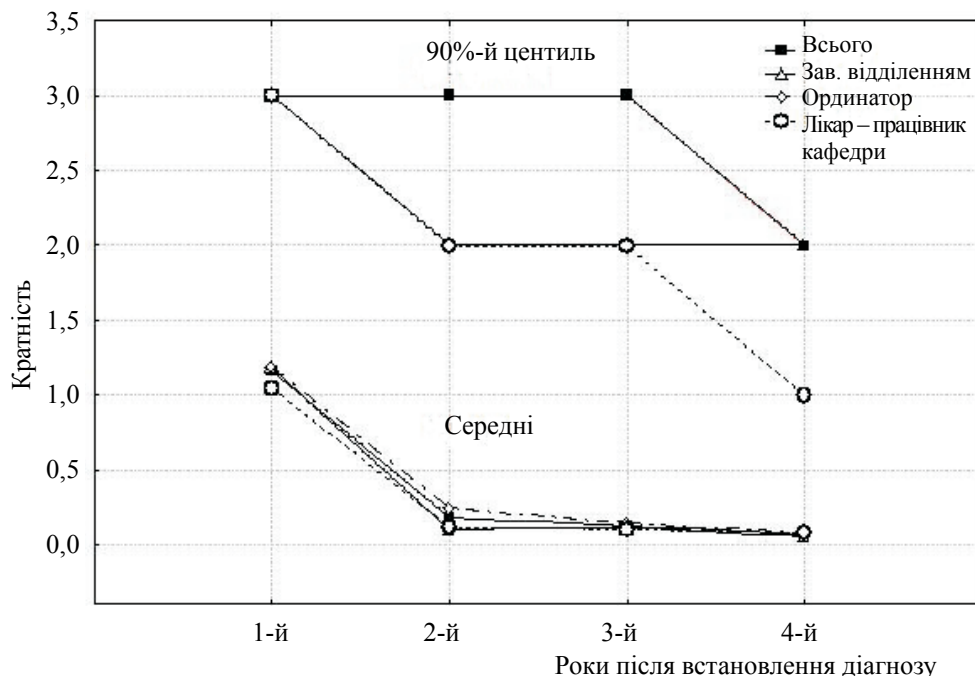


Рис. 1. Динаміка середньої та максимальної кратності лікування в гастроентерологічному відділенні у розрізі посади лікуючого лікаря

Таблиця 1. Вплив посади лікаря на динаміку кратності випадків лікування в гастроентерологічному відділенні в роки після встановлення діагнозу (оцінки за регресією Пуассона, LM метод)

Лікар	Рік	β	95 % ДІ	
Зав. відділенням	1	2,71	1,72	3,71
	2	0,20	-0,95	1,34
	3	0,44	-0,67	1,55
	4	-0,41	-1,67	0,86
Ординатор	1	2,71	1,73	3,70
	2	1,13	0,12	2,15
	3	0,59	-0,45	1,62
	4	0,09	-0,99	1,16
Лікар – працівник кафедри	1	2,58	1,57	3,60
	2	0,21	-0,86	1,67
	3	0,19	-1,09	1,54
	4*	0,00	0,00	0,00

Примітки: 1. Тест Вальда, $\chi^2(11)=342$; $p<0,0001$.

2. * Референтна група.

закономірність – суттєве зниження тривалості наступних епізодів лікування. Найбільше скорочення тривалості наступного епізоду лікування спостерігалось за лікуючого лікаря – працівника кафедри ($e^{2,58}/e^{0,21}=10,7$ та $e^{2,58}/e^{0,19}=10,9$). Менш виражена динаміка зменшення тривалості наступних епізодів лікування у завідувача відділення, ще менша – у лікарів-ординаторів. Це дає підставу стверд-

жувати, що ефективнішим було лікування, надане працівниками кафедри.

У динаміці середніх кратностей епізодів лікування в гастроентерологічному відділенні у розрізі діагнозів (рис. 2) встановлено дещо більші частоти при ВШ, які при наступних епізодах вирівнюються. Проте динаміка 90%-го центиля навіть візуально відрізнялась. Найбільше скорочення наступних частот епі-

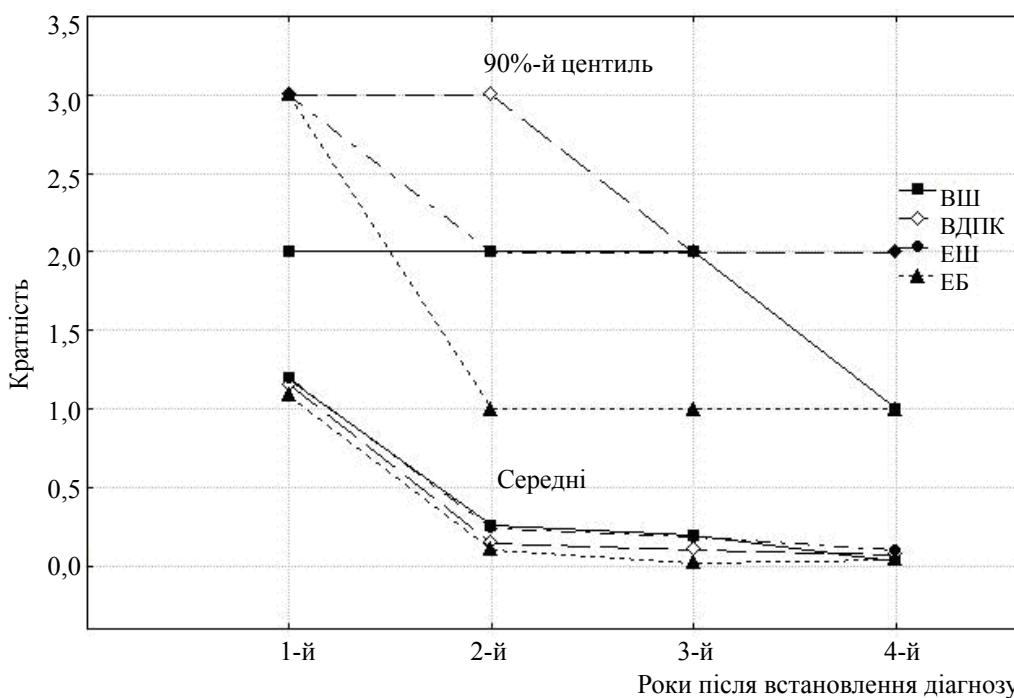


Рис. 2. Динаміка середньої та максимальної кратності лікування в гастроентерологічному відділенні у розрізі основного діагнозу

зодів лікування спостережено для ЕБ з L-подібною кривою динаміки, як і у випадку з тривалістю лікування. Найбільш складною для ефективного лікування виявилась ВДПК з найбільшими річними кратностями госпіталізацій.

Результати аналізу за регресією Пуассона свідчать про достовірність залежності динаміки кратності лікування від діагнозу ($\chi^2(15) = 341$; $p < 0,0001$). Контрасти ефектів динаміки здійснювались по відношенню до ефекту кратності лікування на четвертому році за ЕБ. У розрізі всіх діагнозів спостерігається загальна закономірність – суттєве зниження річної частоти наступних епізодів лікування. Найбільше скорочення частоти спостерігалось за ЕБ ($e^{3,24}/e^{0,92} = 10,2$), найменше – при ВШ ($e^{3,33}/e^{1,80} = 4,6$). Даний факт нарівні з більш резистентною динамікою тривалості лікування вказує на необхідність більш інтенсивного лікування та більш ранньої та тривалішої реабілітації при ВШ.

Логічно також простежити динаміку середніх та максимальних (90%-й центиль) кратностей лікування в гастроентерологічному відділенні в розрізі навантаження супутніми хворобами (рис. 3). Спостерігається менша початкова частота при відсутності супутніх захворювань (нульове значення ін-

дексу). Як видно із даних рис. 3, динаміка 90%-го центиля кратності лікування в гастроентерологічному відділенні розрізнялась залежно від значень індексу Чарлсона. Найбільше скорочення кратності наступних епізодів лікування спостерігалось при діапазоні індексу 0–2. Найбільш складними для ефективного лікування, як і у випадку з динамікою тривалості, виявились пацієнти з індексом коморбідності Чарлсона, що перевищував 4. Саме вони демонстрували найбільш резистентну динаміку впродовж перших трьох років.

Результати аналізу за регресією Пуассона свідчать про достовірність залежності динаміки кратності лікування від індексу коморбідності Чарлсона ($\chi^2(15) = 339$; $p < 0,0001$). Контрасти ефектів динаміки здійснювались по відношенню до ефекту кратності лікування на четвертому році у пацієнтів з індексом, що перевищував 4, градація « ≥ 5 ». У розрізі всіх значень показника спостерігається загальна закономірність до суттєвого зниження кратності наступних епізодів лікування. Найбільш повільною виявилась динаміка за діапазону значень індексу 5 і більше ($e^{2,59}/e^{1,07} = 4,6$), тоді як при нульових значеннях спостерігалось більш стрімке падіння ($e^{2,53}/e^{0,63} = 6,7$). Це підтверджує зроблений на основі динаміки

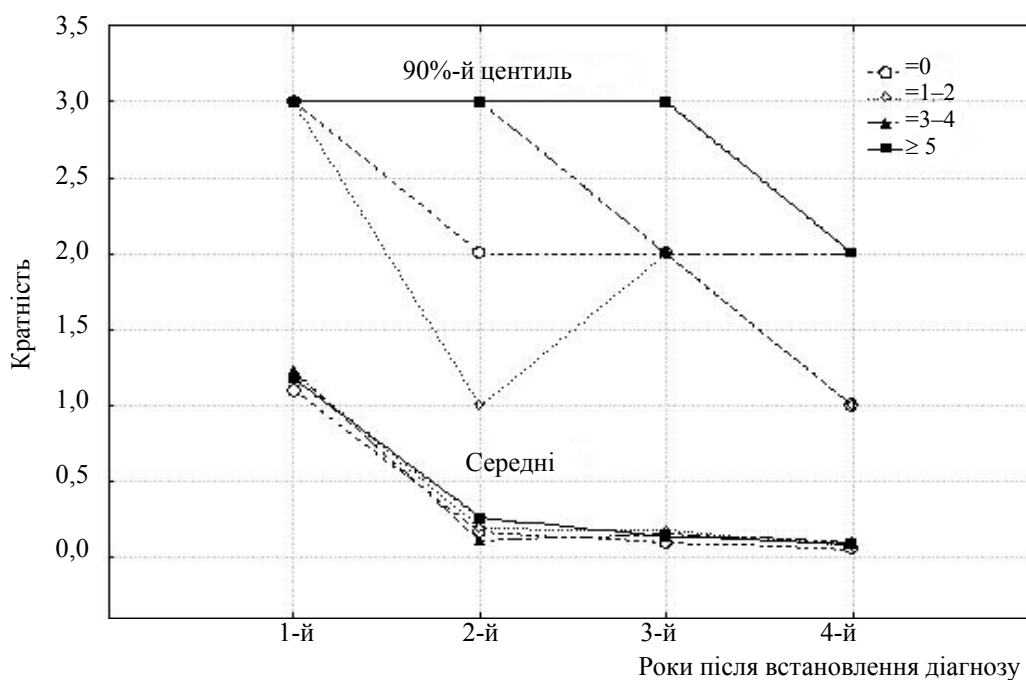


Рис. 3. Динаміка середньої та максимальної кратності лікування в гастроентерологічному відділенні у розрізі індексу Чарлсона

тривалості лікування висновок щодо необхідності збільшення термінів початкового лікування у денному стаціонарі при значеннях індексу, які перевищують 4.

Середні та значення 90%-х центилей кратності лікування в гастроентерологічному відділенні в роки після встановлення діагнозу в розрізі зайнятості пацієнтів наведено в табл. 2. Видно, що ефект лікування очевидний в обох групах пацієнтів за динамікою як середніх, так і значень 90%-го центиля, проте сприятливіша динаміка за серед-

ливіша динаміка спостерігається в молодих пацієнтів. Оцінка ефектів за регресією Пуассона свідчить про достовірність залежності динаміки кратності лікування від віку пацієнта ($\chi^2(11)=323$; $p<0,0001$).

Проаналізувавши можливий вплив досліджених факторів ризику, ми знайшли, що ожиріння та артеріальна гіпертензія (АГ) значно модифікують як початкові середні терміни лікування, так і динаміку 90%-го центиля кратності випадків лікування в гастроентерологічному відділенні (рис. 4).

Таблиця 2. Середні та значення 90%-х центилей кратності лікування в гастроентерологічному відділенні в роки після встановлення діагнозу в розрізі зайнятості пацієнтів

Рік	Незайняті		Зайняті	
	середні	90%-й центиль	середні	90%-й центиль
2009	1,17	2	1,16	2
2010	0,22	1	0,16	1
2011	0,15	1	0,12	1
2012	0,10	1	0,06	1

німи спостерігається в зайнятих пацієнтів. Цікаво, що 90%-ві значення центилей спадають. Результати аналізу за регресією Пуассона свідчать про достовірність залежності динаміки кратності лікування від зайнятості пацієнта ($\chi^2(7)=336$; $p<0,0001$). Чотирирічне скорочення середньої кратності для незайнятих становило $1,17/0,10=11,7$, для зайнятих – $1,16/0,06=19,3$.

Середні та значення 90%-х центилей кратності лікування в гастроентерологічному відділенні в роки після встановлення діагнозу в розрізі віку пацієнтів наведено в табл. 3. Простежується чіткий ефект лікування в розрізі всіх вікових груп за динамікою як середніх, так і значень 90%-го центиля, проте сприят-

Найбільш резистентною є динаміка групи пацієнтів з одночасною наявністю ожиріння та АГ. Результати аналізу за регресією Пуассона свідчать про достовірність залежності динаміки кратності лікування від наявності ожиріння та АГ у пацієнта ($\chi^2(11)=337$; $p<0,0001$). Найбільш повільною виявилась динаміка у пацієнтів з одночасною наявністю ожиріння та АГ ($e^{4,92}/e^{4,03}=2,4$), тоді як у пацієнтів з відсутністю ожиріння і АГ спостерігалось більш стрімке падіння ($e^{2,40}/e^{0,50}=6,7$).

Середні та значення 90%-х центилей кратності лікування в гастроентерологічному відділенні в роки після встановлення діагнозу залежно від наявності хелікобактера наведено в табл. 4. Видно, що ефект лікування оче-

Таблиця 3. Середні та значення 90%-х центилей кратності лікування в гастроентерологічному відділенні в роки після встановлення діагнозу в розрізі віку пацієнтів

Рік	До 30 років		30–50 років		Більше 50 років	
	середні	90%-й центиль	середні	90%-й центиль	середні	90%-й центиль
2009	1,14	2	1,16	2	1,19	2
2010	0,24	1	0,16	1	0,16	1
2011	0,15	1	0,12	1	0,13	1
2012	0,05	0	0,07	1	0,10	1

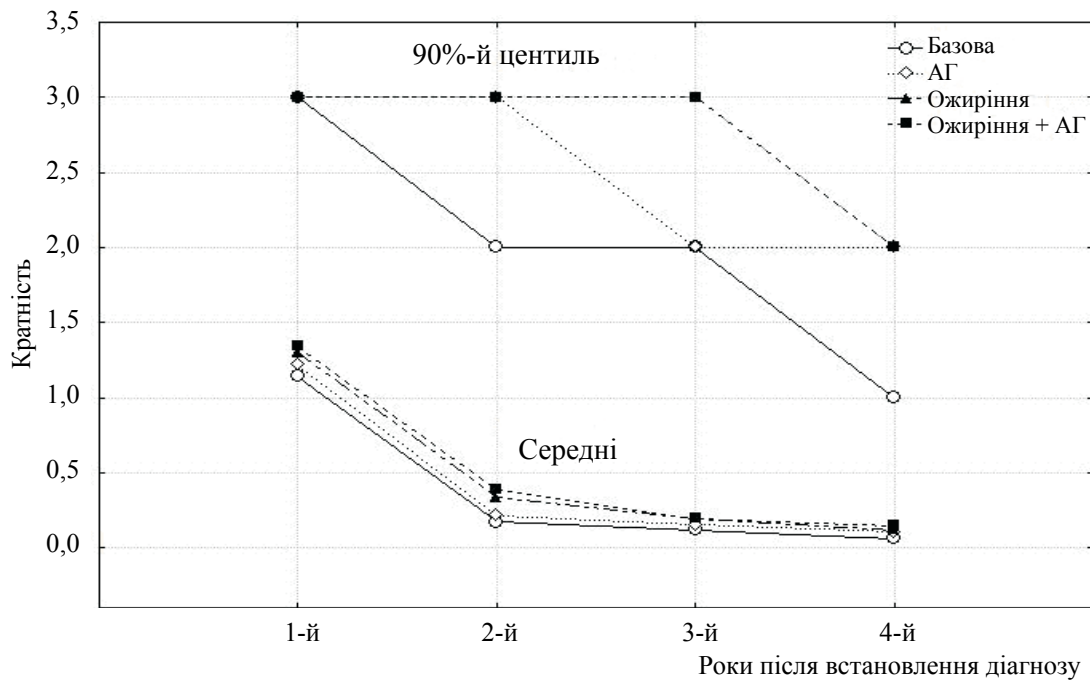


Рис. 4. Динаміка середньої та максимальної кратності лікування в гастроентерологічному відділенні залежно від наявності ожиріння та АГ

видний в обох групах пацієнтів за динамікою як середніх, так і значень 90%-го центиля. Криві зниження середніх значень паралельні

торів пацієнта і процесу лікування. Так, найбільше скорочення тривалості наступного епізоду лікування спостерігалось саме за

Таблиця 4. Середні та значення 90%-х центилей кратності випадків лікування в гастроентерологічному відділенні в роки після встановлення діагнозу залежно від наявності хелікобактера

Рік	Хелікобактер –		Хелікобактер +	
	середні	90%-й центиль	середні	90%-й центиль
2009	1,14	2	1,22	2
2010	0,12	1	0,31	1
2011	0,11	1	0,17	1
2012	0,05	0	0,12	1

показникам у менші терміни у пацієнтів з відсутнім хелікобактером. Більші відмінності у динаміці значень 90%-го центиля (коефіцієнт Вальда = 11,2; $p < 0,001$).

Таким чином, використання значень 90%-го центиля розподілу кратності лікування є чутливим індикатором для вивчення факторів ефективності лікування в умовах денного стаціонара. Спостерігається чітка тенденція до зменшення частоти кратності епізодів лікування. Ми трактуємо цей факт як показник ефективності лікування вказаних захворювань в умовах денного стаціонара. Проте встановлено і певні залежності від фак-

лікуючого лікаря – працівника кафедри. Найбільш складною для ефективного лікування виявилась ВШ з найбільш резистентною динамікою впродовж перших трьох років. Найбільше скорочення наступних епізодів лікування спостерігалось саме при відсутності супутніх захворювань. Найбільш складними для ефективного лікування виявились пацієнти з індексом коморбідності Чарлсона, що перевищував 4. Саме у них відмічалась найбільш резистентна динаміка впродовж перших трьох років. Проаналізувавши можливий вплив досліджених факторів ризику, ми знайшли, що ожиріння

та АГ значно впливають як на початкові середні терміни лікування, частоту випадків повторних госпіталізацій, так і на динаміку їх 90%-го центиля, уповільнюючи зменшення його значень. Вік, зайнятість пацієнтів та наявність хелікобактера також достовірно впливали на ефективність лікування.

Висновки

1. Значення 90%-го центиля розподілу кратності лікування є чутливим індикатором для вивчення факторів ефективності лікування.

2. По всіх групах хворих спостерігалась чітка тенденція до зменшення кратності наступних звернень. Ми трактуємо цей факт як

показник ефективності лікування вказаних захворювань в умовах денного стаціонара.

3. Найбільше скорочення кратності наступного епізоду лікування спостерігалось саме за лікуючого лікаря – працівника кафедри.

4. Найбільш складною для ефективного лікування виявилась виразка шлунка.

5. При індексі коморбідності Чарлсона 4 і більше відмічалась резистентна динаміка впродовж перших трьох років спостереження.

6. Ожиріння та артеріальна гіпертензія значно впливають як на початкові середні терміни лікування, частоту випадків повторних госпіталізацій, так і на динаміку їх 90%-го центиля, уповільнюючи зменшення його значень.

Список літератури

1. Аруин Л. И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л. И. Аруин // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2006. – № 5. – С. 1–5.
2. Бабак О. Я. Стандартная антихеликобактерная терапия (Maastricht 2-2000 Consensus): насколько она актуальна сегодня? / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 2 (22). – С. 4–6.
3. Вдовиченко В. І. Лікування виразкової хвороби / В. І. Вдовиченко. – К. : ІВЦ АЛКОН, 2004. – 85 с.
4. Передерий В. Г. От Маастрихта 1–1996 до Маастрихта 3–2005: десятилетний путь революционных преобразований в лечении желудочно-кишечных заболеваний / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, Б. Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 4–8.
5. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2006. – № 3. – С. 9–18.
6. Goh K.-L. Management strategies for treatment failures / K.-L. Goh // *Helicobacter pylori* resistance and management strategies : World Congress of Gastroenterology. – Montreal, 2005.
7. Chey W. D. American College of Gastroenterology Guidelines on the management of *Helicobacter pylori* infection / W. D. Chey, B. C. Wong // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 102. – P. 1808–1825.
8. Metaanalysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? / L. Fuccio, R. M. Zagari, L. H. Eusebi [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – V. 151 (2). – P. 121–128.
9. Ferrari S. L. P. Beta regression for modelling rates and proportions / S. L. P. Ferrari, F. Cribari-Neto // *Journal of Applied Statistics.* – 2004. – V. 31. – P. 799–815.
10. Guirguis G. H. On the computation of the distribution for the analysis of means / G. H. Guirguis, R. D. Tobias // *Communications in Statistics: Simulation and Computation.* – 2004. – V. 33. – P. 861–888.

Н.Н. Кизлова

АНАЛИЗ ЧЕТЫРЕХЛЕТНЕГО ПРОФИЛЯ КРАТНОСТИ ЭПИЗОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЭРОЗИЯМИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В ДНЕВНОМ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ ПО РЕГРЕССИИ ПУАССОНА

Когортным дизайном обследовано 400 пациентов с язвой или эрозией желудка и двенадцатиперстной кишки на протяжении 4 лет с момента постановки диагноза, всего 1600 пациенто-лет. Основным результирующим признаком была кратность последовательных случаев гос-

питализации в дневной гастроэнтерологической стационар г. Винницы. Сокращение кратности последующих обращений мы расцениваем как показатель эффективности лечения данных заболеваний в условиях дневного стационара. Данные проанализированы с помощью регрессии Пуассона. Особенное внимание уделено 90%-му квантилю кратности госпитализации как чувствительному к качеству лечения. Прослежено сокращение кратности последующих госпитализаций по всем группам пациентов. Также отмечены существенные различия кратности последующих госпитализаций в зависимости от факторов пациента и лечебного процесса.

Ключевые слова: язвенная болезнь, эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, дневной стационар.

N.M. Kizlova

ANALYSIS OF 4-YEARS PROFILE OF TREATMENT REPETITIONS IN PATIENTS WITH ULCER AND EROSIONS OF STOMACH AND DUODENUM IN DAY-TIME IN-PATIENT GASTROENTEROLOGICAL DEPARTMENT BY POISSON REGRESSION

400 patients with ulcers and erosions of stomach and duodenum were observed four consecutive years since having been diagnosed, altogether 1600 patient-years collected. We operated with treatment repetitions of successive episodes of hospitalization in day-time treatment gastroenterological department. The progressive decrease of treatment repetitions suggested as indicator of treatment effectiveness. Data analysis exploited Poisson regression. We particularly investigated the decrease of 90% quantile of treatment repetitions as appeared to be quite sensitive. We observed the decrease in repetitions of successive episodes of hospitalization across all groups of patients. We also delineated significant particularities due to factors of patients and treatment.

Key words: ulcer and erosions of stomach and duodenum, day-time in-patient gastroenterological department.

Поступила 15.01.15

Вимоги до оформлення статей

1. Журнал приймає до публікації оригінальні й оглядові статті по різних проблемах клінічної й експериментальної медицини.

2. Об'єм оригінальної статті – не менше 5 і до 10 сторінок тексту, оглядової – до 15, коротких повідомлень – до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох друкованих екземплярах та в електронному варіанті (на диску або на флешці).

4. Текстовий файл на диску повинен мати формат редактора Word або .rtf. Ім'я файла (латинськими літерами) повинно відповідати прізвищу першого автора. Весь матеріал статті повинен міститися в одному файлі.

5. Текст статті повинен бути надрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка друкованого тексту повинна вміщати 60–65 знаків у рядку, 28–30 рядків на сторінці.

6. Рукопис підписується всіма авторами.

7. На титульному листі роботи повинна знаходитися позначка керівника установи, у якій виконана робота, про дозвіл на публікацію (засвідчується печаткою). До статті додаються офіційний направлення від керівника установи й експертний висновок (про відповідність «Положенню про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригінальні статті пишуться за такою схемою:

УДК

Автори (І.П.-б. Прізвище)

Університет (інститут, академія)

Назва статті

Вступ (заголовком не виділяється)

Матеріал і методи досліджень

Результати досліджень

Обговорення результатів досліджень

Висновки

Перспективність дослідження

Список літератури – не менше 7 (у порядку згадування в тексті; якщо авторів більш чотирьох – вказуються три прізвища, а потім «та ін.», якщо чотири – всі чотири прізвища; обов'язково дається назва журнальної статті). Оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

Резюме із назвою й прізвищем автора, а також ключові слова обов'язково трьома мовами – українською, російською, англійською.

9. Стаття може бути написана українською, російською або англійською мовами.

10. Текст статті може бути ілюстрований таблицями, графіками, схемами, діаграмами будь-якого ступеня складності, фотографіями мікропрепаратів. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію й створюватися за допомогою майстра таблиць (опція «Таблиця – вставити таблицю» редактора Word), заголовок і номер (якщо їх не менш двох). Формули створюються за допомогою редактора формул MS Equation (Вставка-Об'єкт-Equation 2.0), графіки й діаграми – за допомогою MS Graph, MS Excel). Фотографії й інші растрові зображення представляти в оригіналі й/або окремими файлами TIFF, Photoshop PSD з дозволом не менш 300 dpi.

11. Текст статті й всі стосовні до статті матеріали повинні бути ретельно вивірені; цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дозування повинні бути завізовані авторами на полях.

12. Додатково авторам необхідно повідомити про себе такі відомості: прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи, посаду, науковий ступінь, учене звання, тему виконаної (виконуваної) наукової праці, домашню адресу, контактні телефони та e-mail (друкуються на окремому аркуші і вносяться у файл).

Всі статті, представлені в редакцію, проходять редагування й рецензування. Редакція залишає за собою право скорочувати й коректувати текст статті в частині, що не стосується змісту роботи. При необхідності стаття може бути повернута авторам для доробки або відповідей на питання, що виникли.

Журнал не приймає матеріали, раніше опубліковані або подані для публікації в інших друкованих виданнях.

Тел. (057) 707-73-00

e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru